

CLINICAL STUDY

Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study

Takeshi Isobe, Shigeyuki Saitoh, Satoru Takagi, Hiroshi Takeuchi, Yu Chiba, Nobuo Katoh and Kazuaki Shimamoto

Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, School of Medicine, S-1, W-16, Chuo-ku, Sapporo 060-8543, Japan

(Correspondence should be addressed to T Isobe; Email: isobet@sapmed.ac.jp)

Abstract

Design: The aim of this study was to determine the association between aging and adiponectin level from the aspect of the influence of renal function and sex hormones in humans.

Methods: Serum adiponectin and blood urea nitrogen (BUN) levels were measured in 964 subjects (372 males) aged 60.3 ± 12.5 years. Testosterone and free testosterone levels were measured in 123 males, and estrone and estradiol levels were measured in 114 females. The subjects were divided into two age groups: 65 years of age or older (Age ≥ 65 group) and less than 65 years of age (Age < 65 group).

Results: Adiponectin level increased linearly with aging in males, whereas it increased dramatically in females until their 50s. The patterns of changes in adiponectin were similar to those in BUN. In multiple-regression analysis using adiponectin as a dependent variable BUN was selected as a significant independent variable in all subjects and in subjects in the Age ≥ 65 group, whereas bioactive sex hormones were not selected.

Conclusions: A decrease in adiponectin clearance in the kidney may be the cause of high levels of adiponectin in the elderly. Adiponectin level seems to be influenced more strongly by BUN than by sex hormones and to be increased by a decline in renal function with aging.

European Journal of Endocrinology 153 91–98

Introduction

Adiponectin is a 244-amino-acid plasma protein (1) that was identified from a gene, *apM1*, specifically expressed in fat tissue. Adiponectin has been shown to circulate as a trimer, hexamer or higher-molecular-mass form in the blood of healthy subjects and to be present at a high level of 5–10 $\mu\text{g/ml}$ (2–6). It has been shown that the ratios among these forms determine their activity (7–9). There are also significant sex differences in the circulating concentrations of adiponectin and in the ratios of their subunits (7, 10). Differences between adiponectin levels were found in normotensive and hypertensive men with abnormal renal function, but not in women (10). It has been reported that the level is low in subjects carrying excessive organ fat and that the level increases with a reduction in body weight and is correlated negatively with body mass index (BMI) (3). In addition, adiponectin level has been shown to be correlated negatively with blood pressure and triglyceride level and positively with high-density lipoprotein (HDL) level and to be decreased in patients with hypertension (11) and

hyperlipidemia (12, 13). It has also been shown to be correlated negatively with fasting plasma glucose (FPG) level, plasma glucose level 2 h after a meal and fasting insulin concentration (14, 15), and to be closely associated with insulin resistance (16–20).

On the other hand, it has been reported that adiponectin levels are elevated in the elderly (21, 22). This seemingly contradictory finding that levels of adiponectin, which has anti-atherosclerotic properties, were elevated in elderly subjects who were presumed to have developed atherosclerosis due to the accumulation of risk factors is intriguing. Previous studies showed that there is an inverse relationship between adiponectin and creatinine clearance in essential hypertensives and that adiponectin level was increased in patients with a combination of decline of renal function and hypertension (10). It has also been reported that adiponectin level was increased in patients with end-stage renal disease (23) and that adiponectin level was positively associated with impaired renal function, assessed by urinary albumin-to-creatinine ratio, in patients with diabetes (24). However, the mechanisms by which adiponectin is metabolized and excreted are not known,

and the relationship between renal function and adiponectin level in humans who are relatively healthy has not been determined. Most of serum testosterone binds to albumin and sex-hormone-binding globulins, and serum free testosterone, which accounts for 1–2% of total serum testosterone, exhibits biological activity in humans (25). However, the mechanisms by which androgen affects adiponectin level have also not been determined, and there has been little investigation of the relationship between free testosterone and adiponectin levels.

In this study, we examined the association between aging and adiponectin level from the aspect of the influence of a decline of renal function or sex hormones in participants in mass-screening tests for residents in a region of Hokkaido, Japan.

Subjects and methods

Of 1519 participants in mass-screening tests for the residents of the towns Tanno and Sobetsu in Hokkaido, Japan, in 2003, 964 males and females with an average age of 60.3 ± 12.5 years (372 males with an average age of 62.8 ± 12.4 years and 592 females with an average age of 58.8 ± 12.3 years) were selected after exclusion of patients undergoing treatment for hypertension, diabetes and hyperlipidemia (subjects from the first selection), and 237 males and females with an average age of 58.3 ± 16.2 years (123 males with an average age of 59.8 ± 16.7 years and 114 females with an average age of 56.6 ± 15.6 years) were randomly selected from seven 10-year age brackets (30s to 90s) in males and from six 10-year age brackets (30s to 80s) in females, with a maximum of 21 subjects from each bracket, after exclusion of patients undergoing treatment for hypertension, diabetes and hyperlipidemia (subjects from the second selection). Since the number of subjects in the 90s bracket in males was only four, they were included in the 80s bracket in males. Patients with reproductive organ disease that might affect sex hormones were not included in this study.

The mass-screening tests were carried out between 0600 and 0800 h in the morning. Height and body weight were measured before blood-pressure measurement, and blood was collected from the subjects under fasting conditions before breakfast. Blood pressure was measured more than once from the right arm after resting for several minutes in a sitting position, and the average was calculated. Blood was collected from the median cubital vein in a sitting position with a vacuum tube. The items measured were systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), BMI, FPG, total cholesterol, triglyceride, HDL, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine and serum adiponectin concentrations. Serum was stored in a freezer at -20°C . The frozen serum was used to measure testosterone and free testosterone concentrations in males and estrone (E1) and

estradiol (E2) concentrations in females after 4 months. Biochemical data were assayed as follows: FPG, the glucose-oxidase electrode method; total cholesterol, the cholesterol oxidase enzymatic assay method; triglyceride, the enzymatic colorimetric method; HDL, the direct liquid-stable assay; BUN, urease-glutamate dehydrogenase method; serum creatinine, Jaffe reaction method; adiponectin, the sandwich ELISA method (human adiponectin ELISA kit; Otsuka Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan); testosterone and free testosterone, solid-phase RIA method (Coat-A-Count Total Testosterone and Coat-A-Count Free Testosterone Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA, USA); E1, the double-antibody RIA method (ESTRONE RIA; Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX, USA); and E2, solid-phase RIA method (Coat-A-Count Estradiol; Diagnostic Products Corp.). The minimum detectable values for testosterone, free testosterone, E1 and E2 were < 5.0 ng/dl (0.17 nM), < 0.5 pg/ml (1.73 pM), < 15.0 pg/ml (55.5 pM) and < 8.0 pg/ml (29.4 pM), respectively.

The subjects from the first selection were divided into two age groups, 65 years of age or older (Age ≥ 65 group) and less than 65 years of age (Age < 65 group), to compare indices in middle-aged and elderly subjects. Multiple-regression analysis was performed with adiponectin as a dependent variable for both data from subjects from the first selection and data from subjects from the second selection.

The present study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1981) of the World Medical Association, and the study protocol was approved by the Research Committee of Sapporo Medical University, Sapporo, Japan. Written, informed consent was obtained from each subject after full explanation of the purpose, nature and risk of all procedures used.

Statistical analysis was performed with Windows SPSS version 12.0 in Japanese (SPSS Japan). Since adiponectin showed an F distribution, natural logarithmic-transformed values (LnAdipo) were used, and each value is presented as a mean \pm s.d. The unpaired t -test was used to compare data in two groups. A P value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The characteristics of subjects from the first selection are shown in Table 1. Adiponectin concentrations were 6.02 ± 3.33 $\mu\text{g/ml}$ in males and 8.91 ± 4.20 $\mu\text{g/ml}$ in females, the concentration being significantly higher in females than in males. LnAdipo correlated positively with age, HDL and BUN and negatively with BMI, DBP, FPG, total cholesterol and triglyceride in males and correlated positively with age, HDL and BUN and negatively with BMI, FPG and triglyceride in females. Age, BMI, SBP, DBP, FPG, triglyceride, BUN and serum creatinine were

Table 1 Background of subjects from the first selection (mean values and correlations related to adiponectin).

	Males (n = 372)		Females (n = 592)	
	Mean \pm s.d.	r	Mean \pm s.d.	r
Age (years)	62.8 \pm 12.4*	0.359†	58.8 \pm 12.3	0.175†
BMI (kg/m ²)	23.8 \pm 3.3*	-0.314†	23.1 \pm 3.2	-0.248†
SBP (mmHg)	133.5 \pm 21.1*	0.020	129.2 \pm 23.2	0.031
DBP (mmHg)	75.9 \pm 11.9*	-0.120†	73.0 \pm 12.2	-0.004
FPG (mg/dl)	97.2 \pm 16.5*	-0.122†	93.3 \pm 16.4	-0.200†
TC (mg/dl)	193.2 \pm 33.0*	-0.162†	205.3 \pm 32.7	0.038
TG (mg/dl)	115.4 \pm 75.4*	-0.346†	89.3 \pm 43.5	-0.181†
HDL (mg/dl)	51.4 \pm 11.6*	0.285†	59.3 \pm 13.5	0.201†
BUN (mg/dl)	16.5 \pm 4.1*	0.179†	15.0 \pm 4.0	0.147†
Cr (mg/dl)	1.10 \pm 0.33*	0.082	0.89 \pm 0.26	0.071
Adipo (μ g/ml)	6.02 \pm 3.33*		8.91 \pm 4.20	

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein; BUN, blood urea nitrogen; Cr, serum creatinine; Adipo, adiponectin.

r, versus LnAdipo, Pearson's correlation coefficient.

* $P < 0.05$ versus females, unpaired *t*-test.

† $P < 0.05$ versus LnAdipo, Pearson's correlation.

Conversion factors: FPG, mM = mg/dl \times 0.05551; TC, mM = mg/dl \times 0.02586; TG, mM = mg/dl \times 0.01129; HDL, mM = mg/dl \times 0.02586; BUN, mM = mg/dl \times 0.3570; Cr, μ M = mg/dl \times 88.40.

significantly higher in males than in females, and total cholesterol and HDL were significantly lower in males than in females.

The mean values of adiponectin and BUN in relation to age are shown in Figs 1 and 2. Adiponectin increased linearly with aging in males, whereas in females it increased sharply until the 50s age bracket with a convex curve and then increased gradually (Fig. 1). The patterns of changes in adiponectin were similar to the patterns of changes in BUN (Figs 1 and 2).

In multiple-regression analysis of sex differences, age, BMI, SBP, FPG, total cholesterol, triglyceride, HDL and BUN with LnAdipo as a dependent variable, BUN was

selected as a significant independent variable as well as sex differences, age, BMI, FPG, triglyceride and HDL (Table 2). SBP, BUN and adiponectin were significantly higher and BMI and triglyceride were significantly lower in males in the Age ≥ 65 group than in males in the Age < 65 group, and BMI, SBP, DBP, FPG, total cholesterol, triglyceride, BUN, serum creatinine and adiponectin were significantly higher and HDL was significantly lower in females in the Age ≥ 65 group than in females in the Age < 65 group (Table 3). In males, BUN showed a positive correlation with adiponectin in the Age ≥ 65 group ($r = 0.219$, $P = 0.002$) but not in the Age < 65 group. In females, BUN showed a stronger positive correlation with adiponectin in the Age ≥ 65 group than in the Age < 65 group ($r = 0.134$, $P = 0.045$ vs $r = 0.128$, $P = 0.014$; Table 3). In multiple-regression analysis using LnAdipo as a dependent variable, BUN was selected as a significant independent variable along with sex differences, age, BMI, FPG, triglyceride and HDL in the Age ≥ 65 group, while BUN was not selected as a significant independent variable in the Age < 65 group (Table 4).

Characteristics of subjects from the second selection are shown in Table 5. Adiponectin concentrations were 6.26 ± 3.94 μ g/ml in males and 8.84 ± 4.71 μ g/ml in females, the concentration being significantly higher in females than in males. LnAdipo correlated positively with age and testosterone in males and negatively with BMI and free testosterone in males. There was no statistical gender-based difference in age, and BMI was significantly higher in males than in females.

The mean values of testosterone, free testosterone, E1 and E2 in relation to age are shown in Figs 3 and 4. In subjects from the second selection, the changes in mean values of adiponectin in relation to age were similar to those in subjects from the first selection (Fig. 1). In males, testosterone gradually decreased in their 30s

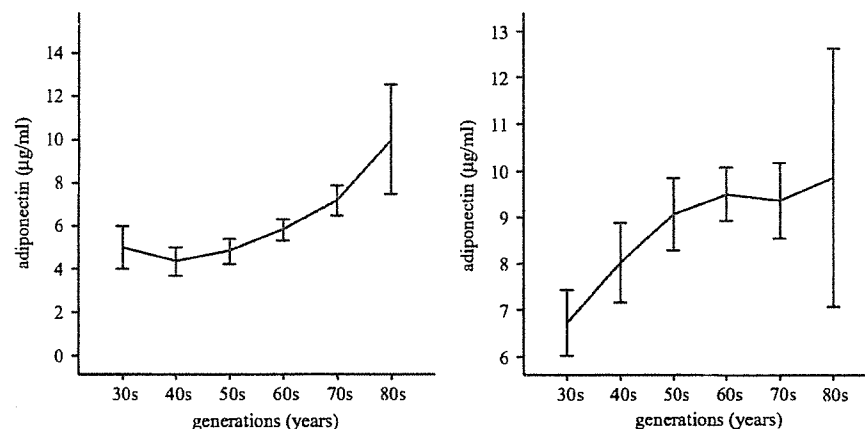


Figure 1 Mean plasma adiponectin levels for each generation in males and females. Numbers of male subjects in each age group were as follows: 30s, $n = 19$; 40s, $n = 44$; 50s, $n = 62$; 60s, $n = 130$; 70s, $n = 96$; 80s, $n = 21$. Numbers of female subjects: 30s, $n = 53$; 40s, $n = 88$; 50s, $n = 129$; 60s, $n = 209$; 70s, $n = 104$; 80s, $n = 9$.

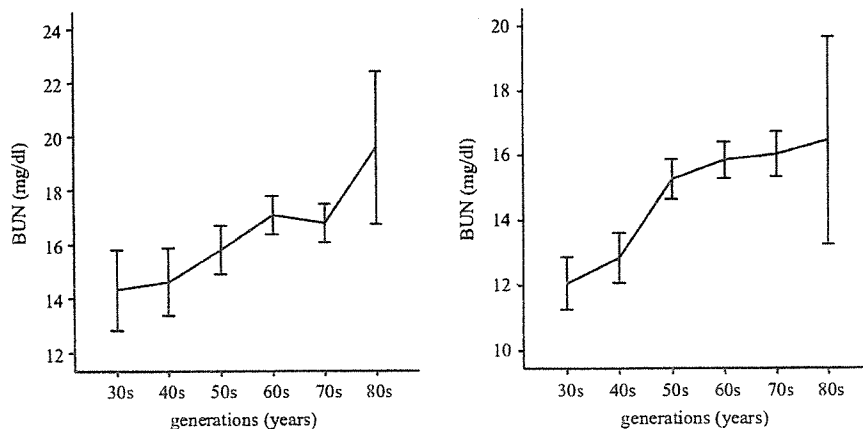


Figure 2 Mean BUN levels for each generation in males and females. Numbers of male and females subjects in each age group are given in the Fig. 1 legend. Conversion factor: $\text{mM} = \text{mg/dl} \times 0.357$.

and free testosterone decreased almost linearly with aging, a pattern of change opposite to that of adiponectin (Fig. 3). In females, E1 and E2 sharply decreased up to the 50s age bracket, in contrast to the pattern of change in adiponectin (Fig. 4).

In multiple-regression analysis of age, BMI and sex hormones with LnAdipo as a dependent variable, free testosterone, which exhibits biological activity in humans, was not selected as a significant independent variable, whereas age and BMI were selected as significant independent variables in males. In females, E1 and E2 were also not selected as significant independent variables (Table 6).

Discussion

Previous studies showed that there is an inverse relationship between adiponectin level and creatinine clearance in essential hypertensives (10) and that

aggravated renal function is one of the reasons for increase in adiponectin level with aging (23). Another previous study showed that adiponectin level is positively associated with abnormal renal function, assessed by urinary albumin-to-creatinine ratio, in patients with diabetes (24). These studies suggest that a decrease in adiponectin clearance in the kidney may be the cause of high levels of adiponectin in the elderly, although it is unlikely to be the sole mechanism. Previous studies have shown that renal function declines with aging (26–29) and BUN is known as an indicator of renal function. It has been reported that BUN level is affected by aging (30) and that there is a significant positive correlation between BUN level and age (31). Therefore, we used BUN level as an indicator of renal function in this study.

Adiponectin increased linearly with aging in males, whereas in females it increased sharply until the 50s age bracket with a convex curve and then increased gradually (Fig. 1). The patterns of changes in adiponectin were similar to the patterns of changes in BUN (Fig. 2). In multiple-regression analysis using LnAdipo as a dependent variable, BUN was selected as a significant independent variable as well as sex differences, age, BMI, FPG, triglyceride and HDL in all subjects (Table 2) and BUN was also selected as a significant independent variable in the Age ≥ 65 group, whereas BUN was not selected as a significant independent variable in the Age < 65 group (Table 4). These results suggest that decline of renal function with aging contributes independently to the elevation of adiponectin level. Since the biological significance of this elevation in adiponectin in the elderly is not known, further investigation is necessary to clarify the effects of increase in adiponectin in the elderly.

Studies conducted in Japan and other countries have demonstrated that sex hormone levels change with aging (25, 32–36). In Japan, the average age of

Table 2 Results of multiple-regression analysis related to LnAdipo in subjects from the first selection.

	β	r	V (%)	P value
Sex	0.331	0.373	12.3	<0.001
Age	0.240	0.170	4.1	<0.001
BMI	-0.170	-0.291	4.9	<0.001
SBP	-0.002	-0.010	0.0	0.946
FPG	-0.131	-0.197	2.6	<0.001
TC	-0.035	0.026	0.1	0.257
TG	-0.140	-0.318	4.5	<0.001
HDL	0.139	0.312	4.3	<0.001
BUN	0.086	0.078	0.7	0.002

Sex, males = 0, females = 1; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein; BUN, blood urea nitrogen; β , standardized regression coefficient; r , versus LnAdipo, Pearson's correlation; V, variation of LnAdipo, calculated by $\beta \times r \times 100$ in absolute value.

Table 3 Unpaired *t*-test between data for subjects from the first selection in the Age ≥ 65 and Age < 65 groups and Pearson's correlation in each group.

	Males				Females			
	Age < 65 ($n = 171$)		Age ≥ 65 ($n = 201$)		Age < 65 ($n = 368$)		Age ≥ 65 ($n = 224$)	
	Mean \pm s.d.	<i>r</i>	Mean \pm s.d.	<i>r</i>	Mean \pm s.d.	<i>r</i>	Mean \pm s.d.	<i>r</i>
Age (years)	52.1 \pm 9.2*	0.166†	71.9 \pm 5.6	0.288†	51.5 \pm 9.5*	0.202†	70.7 \pm 4.6	0.022
BMI (kg/m ²)	24.5 \pm 3.8*	-0.197†	23.2 \pm 2.7	-0.371†	22.8 \pm 3.3*	-0.215†	23.6 \pm 3.1	-0.349†
SBP (mmHg)	126.5 \pm 17.9*	0.073	139.3 \pm 21.9	-0.175†	121.8 \pm 19.7*	-0.078	141.3 \pm 23.5	0.083
DBP (mmHg)	76.3 \pm 11.9	-0.004	75.6 \pm 12.0	-0.208†	71.7 \pm 11.8*	-0.107†	75.2 \pm 12.6	0.121
FPG (mg/dl)	96.4 \pm 15.0	-0.071	97.9 \pm 17.6	-0.193†	91.9 \pm 17.8*	-0.227†	95.8 \pm 13.6	-0.189†
TC (mg/dl)	194.8 \pm 32.2	-0.163†	191.9 \pm 33.6	-0.150†	200.1 \pm 33.6*	0.042	213.8 \pm 29.5	-0.025
TG (mg/dl)	131.4 \pm 94.3*	-0.306†	101.7 \pm 50.8	-0.348†	83.6 \pm 42.9*	-0.207†	98.6 \pm 42.9	-0.193†
HDL (mg/dl)	50.6 \pm 11.2	0.310†	52.1 \pm 12.0	0.256†	60.2 \pm 13.8*	0.204	57.7 \pm 13.1	0.226†
BUN (mg/dl)	15.9 \pm 3.9*	0.045	17.0 \pm 4.2	0.219†	14.3 \pm 3.9*	0.128†	16.0 \pm 3.8	0.134†
Cr (mg/dl)	1.07 \pm 0.12	-0.054	1.12 \pm 0.43	0.094	0.87 \pm 0.10*	0.036	0.93 \pm 0.40	0.090
Adipo (μ g/ml)	4.96 \pm 2.41*		6.93 \pm 3.72		8.58 \pm 4.12*		9.45 \pm 4.27	

Age < 65 group, group of subjects aged less than 65 years; Age ≥ 65 group, a group of subjects 65 years of age or older. BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein; BUN, blood urea nitrogen; Cr, serum creatinine; Adipo, adiponectin.
r, versus LnAdipo, Pearson's correlation coefficient.
 * $P < 0.05$ versus the group of subjects 65 years of age or older, unpaired *t*-test.
 † $P < 0.05$ versus LnAdipo, Pearson's correlation.
 Conversion factors: FPG, mM = mg/dl \times 0.05551; TC, mM = mg/dl \times 0.02586; TG, mM = mg/dl \times 0.01129; HDL, mM = mg/dl \times 0.02586; BUN, mM = mg/dl \times 0.3570; Cr, μ M = mg/dl \times 88.40.

menopause is about 50 years (35). It is known that the concentrations of adiponectin in the elderly are high (21, 22), but there has been little investigation of changes with aging. Investigation using mice revealed that androgens might inhibit the production of adiponectin (37) and that a decrease in sex hormones with aging might induce a gender difference in the process of elevation of adiponectin, because both testosterone and estrogen inhibited adiponectin, but the regulation by estrogen was weak and that by testosterone was strong (38). It has been reported that testosterone showed negative correlations with adiponectin in boys and that adiponectin levels decrease in parallel with the progression through puberty (39). Most of the subjects in the present study were middle-aged and elderly, and males tended to

show a gradual decrease in testosterone in their 30s and an almost linear decrease in free testosterone from their 30s with aging (Fig. 3), whereas females showed a sharp drop in E1 and E2 in their 50s, the age of menopause (Fig. 4). Testosterone, free testosterone, E1 and E2 all changed with aging in manners consistent with previously reported findings (25, 32, 36). Adiponectin tended to increase with aging in both males and females (Fig. 1) (21, 22). It tended to increase linearly with aging in males, while it sharply increased with a convex curve in females until their 50s, the age of menopause. The patterns of changes in adiponectin seem to be mirror images of changes in free testosterone in males and changes in E1 and E2 in females. However, in multiple-regression analysis of age, BMI and sex hormones with LnAdipo

Table 4 Results of multiple-regression analysis related to LnAdipo in subjects from the first selection in the Age ≥ 65 and Age < 65 groups.

	Age < 65 group				Age ≥ 65 group			
	β	<i>r</i>	V (%)	<i>P</i> value	β	<i>r</i>	V (%)	<i>P</i> value
Sex	0.339	0.463	15.7	< 0.001	0.337	0.317	10.7	< 0.001
Age	0.199	0.153	3.0	< 0.001	0.122	0.119	1.5	0.005
BMI	-0.119	-0.281	3.3	0.003	-0.248	-0.317	7.9	< 0.001
SBP	-0.001	-0.081	0.0	0.975	-0.002	-0.023	0.0	0.969
FPG	-0.145	-0.216	3.1	< 0.001	-0.109	-0.202	2.2	0.010
TC	-0.027	0.015	0.0	0.522	-0.037	0.024	0.1	0.445
TG	-0.153	-0.353	5.4	< 0.001	-0.106	-0.271	2.9	0.027
HDL	0.140	0.345	4.8	0.001	0.131	0.291	3.8	0.007
BUN	0.046	0.006	0.0	0.231	0.127	0.127	1.6	0.003

Age < 65 group, a group of subjects aged less than 65 years; Age ≥ 65 group, a group of subjects 65 year of age or older; Sex, males = 0, females = 1; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein; BUN, blood urea nitrogen; β , standardized regression coefficient; *r*, versus LnAdipo, Pearson's correlation; V, variation of LnAdipo, calculated by $\beta \times r \times 100$ in absolute value.

Table 5 Background of subjects from the second selection (mean values and correlation related to adiponectin).

	Males (n = 123)		Females (n = 114)	
	Mean \pm s.d.	r	Mean \pm s.d.	r
Age (years)	59.8 \pm 16.7	0.405†	56.6 \pm 15.6	0.182
BMI (kg/m ²)	23.9 \pm 3.4*	-0.364†	22.6 \pm 3.4	-0.138
T (ng/dl)	425.0 \pm 152.7	0.183†	-	-
Free T (pg/ml)	18.32 \pm 6.95	-0.182†	-	-
E1 (pg/ml)	-	-	37.2 \pm 30.3	-0.129
E2 (pg/ml)	-	-	58.9 \pm 76.3	-0.100
Adipo (μ g/ml)	6.26 \pm 3.94*	-	8.84 \pm 4.71	-

BMI, body mass index; T, testosterone; free T, free testosterone; E1, estrone; E2, estradiol.

r, versus LnAdipo, Pearson's correlation coefficient; -, unavailable.

* $P < 0.05$ versus females, unpaired t-test.

† $P < 0.05$ versus LnAdipo, Pearson's correlation.

Conversion factors: T, nM = ng/dl \times 0.03467; free T, pM = pg/ml \times 3.467; E1, pM = pg/ml \times 3.699; E2, pM = pg/ml \times 3.671.

as a dependent variable, free testosterone, which exhibits biological activity in humans, was not selected as a significant independent variable, whereas age and BMI were selected in males. In females, E1 and E2 were also not selected as significant independent variables (Table 6). These results indicate that the influence of bioactive sex hormones on changes in values of adiponectin with aging is not clear compared with the influence of decline of renal function on changes in values of adiponectin with aging.

One limitation in this study is the inconsistent timing of blood collection from premenopausal females, because samples were obtained from subjects undergoing periodical check-ups. For examination of female hormones in premenopausal females, blood should be collected at a certain time point of the menstrual period, such as the follicular phase (40)

or luteal phase (41, 42), but there is a limitation to this in the setting of mass-screening tests. However, none of the enrolled females had a past history of gynecological disease, and since it was confirmed that E1 and E2 changed with aging in a pattern consistent with that reported previously, as shown in Fig. 4 (36), it is thought that the results reflect general changes in female sex hormones. Another limitation is that this investigation was a cross-sectional study. Therefore, more prospective studies may be necessary to clarify the relationship between aging and adiponectin.

In summary, we investigated the change in human adiponectin with aging separately in males and females and showed that there is a gender difference in the process of elevation of adiponectin. We also confirmed changes with aging in BUN in males and females and testosterone and free testosterone in males and E1 and E2 in females, which are consistent with findings reported previously (25, 32, 36). The patterns of changes in adiponectin were similar to patterns of changes in BUN and seemed to be a mirror image of patterns of changes in free testosterone, E1 and E2 on a graph. However, multiple-regression analysis showed that the decline of renal function with aging seemed to be more involved in the elevation of adiponectin with aging than were changes with aging in these sex hormones. In humans, especially in the elderly, a decrease in adiponectin clearance due to a slight decline of renal function with aging, assessed by the BUN levels, may cause increase in serum adiponectin concentrations. On the other hand, it may be because androgen inhibits the production of adiponectin that adiponectin is lower in males than in females (37). Therefore, in terms of the increase in adiponectin with aging in the elderly, adiponectin seems to be influenced more strongly by BUN than by sex hormones

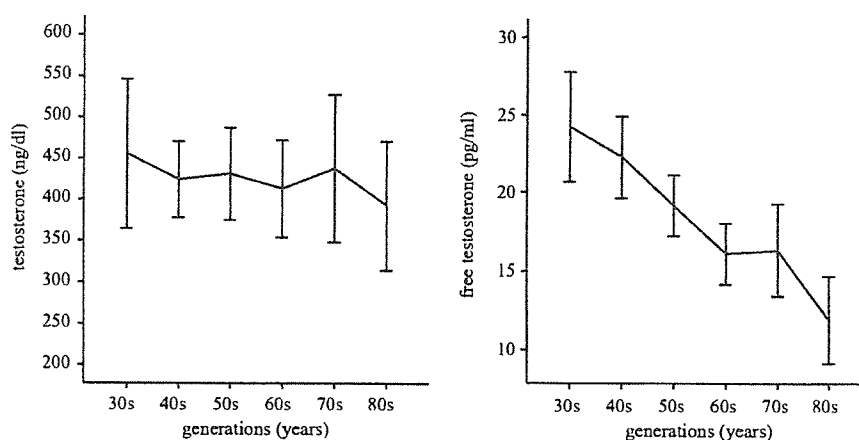


Figure 3 Mean plasma testosterone and free testosterone levels in males for each generation. Numbers of male subjects: 30s, $n = 19$; 40s, $n = 21$; 50s, $n = 21$; 60s, $n = 21$; 70s, $n = 21$; 80s, $n = 20$. Conversion factors: testosterone, nM = ng/dl \times 0.03467; free testosterone, pM = pg/ml \times 3.467.

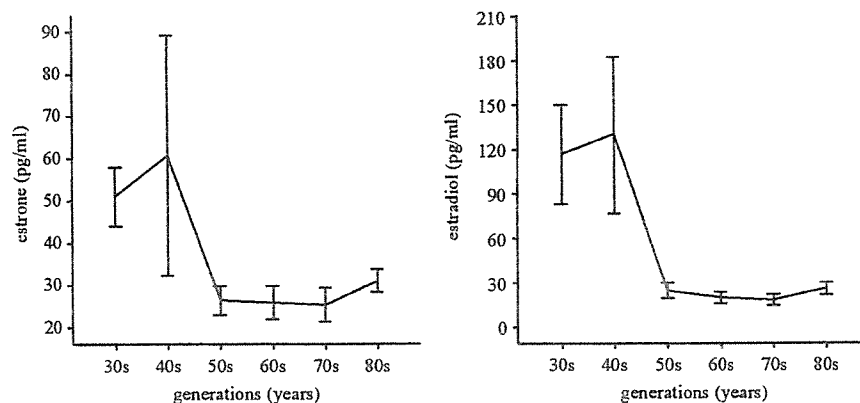


Figure 4 Mean plasma estrone (E1) and estradiol (E2) levels in females for each generation. Numbers of female subjects: 30s, $n = 21$; 40s, $n = 21$; 50s, $n = 21$; 60s, $n = 21$; 70s, $n = 21$; 80s, $n = 9$. Conversion factors: estrone, pM = pg/ml \times 3.699; estradiol, pM = pg/ml \times 3.671.

Table 6 Results of multiple-regression analysis related to LnAdipo in subjects from the second selection.

	Males ($n = 123$)				Females ($n = 114$)				
	β	r	V (%)	P value	β	r	V (%)	P value	
Age	0.374	0.405	15.1	<0.001	Age	0.200	0.182	3.6	0.050
BMI	-0.253	-0.364	9.2	0.002	BMI	-0.176	-0.138	2.4	0.067
T	0.197	0.183	3.6	0.015	E1	-0.052	-0.129	0.7	0.601
Age	0.418	0.405	16.9	<0.001	Age	0.225	0.182	4.1	0.045
BMI	-0.301	-0.364	11.0	<0.001	BMI	-0.180	-0.138	2.5	0.060
Free T	0.134	-0.182	2.4	0.177	E2	0.017	-0.100	0.2	0.875

BMI, body mass index; T, testosterone; free T, free testosterone; E1, estrone; E2, estradiol; β , standardized regression coefficient; r , versus LnAdipo, Pearson's correlation; V, variation of LnAdipo, calculated by $\beta \times r \times 100$ in absolute value.

and to be increased by a decline in renal function with aging.

References

- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y & Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1996 **221** 286–289.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G & Lodish HF. A novel serum protein similar to Clq, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 1995 **270** 26746–26749.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999 **257** 79–83.
- Isao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH & Lodish HF. Oligomerization state-dependent activation of $\text{Kf-}\kappa\text{B}$ signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *Journal of Biological Chemistry* 2002 **277** 29359–29362.
- Berg AH, Combs TP & Scherer PE. Acrp30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2002 **13** 84–89.
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T & Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003 **26** 2442–2450.
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R & Kadowahi T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. *Journal of Biological Chemistry* 2003 **278** 40352–40363.
- Isao TS, Tomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Ruderman NB, Heuser JE & Lodish HF. Role of disulfide bonds in Acrp30/Adiponectin structure and signaling specificity. *Journal of Biological Chemistry* 2003 **278** 50810–50817.
- Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, Funahashi T & Matsuzawa Y. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circulation Research* 2004 **94** e27–e31.
- Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola E, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T & Matsuzawa Y. Adiponectin in essential hypertension. *Journal of Nephrology* 2002 **15** 507–511.
- Adamczak M, Więcek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F & Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 2003 **16** 72–75.
- Matsubara M, Maruoka S & Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 **87** 2764–2769.
- Zietz B, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Müller-Ladner U, Schölmerich J & Schäffler A. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes. *FEBS Letters* 2003 **545** 103–104.

- 14 Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC & Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002 **360** 57–58.
- 15 Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Mavaguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanapusa T & Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000 **20** 1595–1599.
- 16 Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furumaya N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T & Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine* 2002 **8** 731–737.
- 17 Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC & Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001 **50** 1126–1133.
- 18 Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE & Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 **86** 1930–1935.
- 19 Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Nishikai T & Saruta T. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clinical Science* 2002 **103** 137–142.
- 20 Möhlig M, Wegewitz U, Osterhoff M, Isken F, Ristow M, Pfeiffer AFH & Spranger J. Insulin decreases human adiponectin plasma levels. *Hormone and Metabolic Research* 2002 **34** 655–658.
- 21 Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RM, Brunzell JD & Khan SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003 **46** 459–469.
- 22 Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Takeuchi H, Fujiwara T, Higashiwa K, Ura N & Shimamoto K. Adiponectin levels and coronary risk factors in the elderly. *Japanese Journal of Geriatrics* 2004 **41** 328–333.
- 23 Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda E, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T & Matsuzawa Y. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002 **13** 134–141.
- 24 Looker HC, Krakoff J, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Nelson RG, Knowler WC, Lindsay RS & Hanson RL. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in Pima Indians with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 **89** 4010–4017.
- 25 Itoh N, Kumamoto Y, Akagashi K, Maruta H, Tsukamoto T, Umehara T, Mikuma N, Yamaguchi Y, Nambu A & Suzuhi N. The assessment of bioavailable androgen levels from the serum free testosterone level. *Folia Endocrinologica Japonica* 1991 **67** 23–32.
- 26 Davies DF & Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *Journal of Clinical Investigation* 1950 **29** 496–507.
- 27 Friedman SA, Raizner AE, Rosen H, Solomon NA & Sy W. Functional defects in the aging kidney. *Annals of Internal Medicine* 1972 **76** 41–45.
- 28 Epstein M. Aging and the kidney: clinical implications. *Physician* 1985 **31** 123–137.
- 29 Friedman JR, Norman DC & Yoshikawa TT. Correlation of estimated renal function parameters versus 24-hour creatinine clearance in ambulatory elderly. *Journal of the American Society of Nephrology* 1989 **37** 145–149.
- 30 Lewis WH Jr & Alving AS. Changes with age in the renal function in adult men. *American Journal of Physiology* 1938 **123** 500–515.
- 31 Aono T, Matsubayashi K, Kawamoto A, Kimura S, Doi Y & Ozawa T. Normal ranges of blood urea nitrogen and serum creatinine levels in the community-dwelling elderly subjects aged 70 years or over—correlation between age and renal function. *Japanese Journal of Geriatrics* 1994 **31** 232–236.
- 32 Gray A, Feldman HA, McKinlay JB & Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991 **73** 1016–1025.
- 33 Neaves WB, Johnson L, Porter JC, Parker CR Jr & Petty CS. Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1984 **59** 756–763.
- 34 Miyao M & Ouchi Y. Age related change of gonadal function. *Sogo rinsho* 2003 **52** 259–266.
- 35 Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Report of the average age of menopause in Japan. *Acta obstet gynec Jpn* 1995 **47** 449–451.
- 36 Akasofu K, Araki K & Nishida E. Age-related change of the endocrine system. In *SanfujinkaMOOK* 30, pp 65–73. Ed. T Tamada. Tokyo: Kanahara, 1985.
- 37 Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T & Matsuzawa N. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002 **51** 2734–2741.
- 38 Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, Patti ME, Klein SL, Weinstein RS & Scherer PE. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* 2003 **52** 268–276.
- 39 Böttner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E, Blüher M & Keiss W. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 **89** 4053–4061.
- 40 Smith S, Ravnkar VA & Barbieri RL. Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertility and Sterility* 1987 **48** 72–77.
- 41 Nestler JE, Clore JN, Strauss JF III & Blackard WG. The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987 **64** 180–184.
- 42 Bolelli G, Muti P, Micheli A, Sciajino R, Franceschetti F, Krogh V, Pisani P & Berrino F. Validity for epidemiological studies of long-term cryoconservation of steroid and protein hormones in serum and plasma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1995 **4** 509–513.

Received 8 December 2004

Accepted 22 March 2005

8. 大崎国民健康保険加入者コホート研究

分担研究者 辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授
研究協力者 栗山 進 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・講師

A. 大崎国民健康保険加入者コホート研究の概要（紹介）

1. はじめに

大崎国民健康保険加入者コホート研究は、生活習慣が健康レベルと医療費に及ぼす影響を明らかにすること、また、地域保健サービスの費用対効果を実証的に明らかにすることを課題としている。つまり、1次予防と2次予防の健康に対する効果と医療費への影響を包括的に解明し、よりよい地域保健対策の立案に資することが本研究の目的である。

本コホートの対象は宮城県大崎保健所管内の1市13町に居住し、平成6年8月31日時点で40～79歳であった国民健康保険加入者全員54,996人である。平成6年10月から12月にかけてベースライン調査を行い（健診データは平成7年6月～9月）、52,029人（94.6%）から回答を得た。このうち平成6年12月までに死亡、または転出した774人を除いた51,255人について、平成7年1月から入院・入院外別の医療機関受診回数・入院日数と医療費に関するデータ、および死因・転出・がん罹患データを収集し続けている。

2. ベースライン調査の概要

表1. ベースライン調査の内容・例数・調査時期

調査項目	例数	調査時期
生活習慣・健康状態（自記式）	51,255名	平成6年10月～12月
検診受診歴（5年分、自記式）	51,255名	同上
パーソナリティー（EPQ-R）	4,842名	同上（3町のみ）
保健管理態度（HLC）	4,842名	同上（3町のみ）
基本健診データ（血液検体）	16,683名	平成7年6月～9月（受診者のみ）

表1にベースライン調査の概要を示す。生活習慣・健康状態に関する自記式質問票には、既往歴、家族歴、最近1年間の健康状態、喫煙、飲酒、食生活、職業、身体状況、生育地、教育歴、日常生活状況、婚姻状況、生殖歴（女性のみ）といった項目が含まれている。また、検診受診歴に関しては、最近5年間で、循環器検診、結核・肺がん検診、胃がん検診、大腸がん検診、子宮がん検診、乳がん検診、人間ドックを何回受けたか質問している。

パーソナリティーに関する質問票はアイゼンクが開発した Eysenk Personality Questionnaire-Revised (EPQ-R) の短縮日本語版を用いている。保健管理態度 (Health Locus of Control; HLC) とは、自分の健康を支配する要因に対する考え方の指標で、保健行動の

変容のしやすさを予測する因子として提唱されたものである。保健管理態度の質問票には、欧米で開発された MHLC (Multidimensional Health Locus of Control) とわが国で開発された JHLC (日本版 HLC 尺度) の 2 種類を用いている。

基本健診データに関しては、自記式アンケート調査回答者のうち老人保健法に基づく平成 7 年基本健康診査を受診した者についてその健診データを収集し、予備血清を収集保管している。

3. フォローアップ状況

平成 7 年 1 月 1 日より観察開始し、現在のところ表 2 に示すようなフォローアップ状況である。

表 2. フォローアップ状況

医療費データ：平成 16 年 12 月 31 日まで完了 (10 年分)
死亡・転出データ：平成 16 年 12 月 31 日まで完了 (10 年分)
死因データ：平成 13 年 12 月 31 日まで完了 (7 年分)
がん罹患データ：平成 13 年 12 月 31 日まで完了 (7 年分)

このうち、医療費データには入院・入院外別の医療機関受診回数・入院日数と医療費が含まれている。宮城県国民健康保険団体連合会から医療費データおよび死亡・転出データの提供を受けている。死亡数は 3,230 件で、全がん罹患数は 3,864 件である。

B. 最新の研究成果

大崎国民健康保険加入者コホートの最近の研究成果の概要は、以下の通りである。研究の流れを示すために初期の研究成果から提示した。本年度分は下記の文献7である。

	著者	Title	Journal
1	Tsuji I, et al.	A prospective cohort study on National Health Insurance beneficiaries in Ohsaki, Miyagi Prefecture, Japan: study design, profiles of the subjects and medical cost during the first year.	J Epidemiol 1998;8:258-63 .
2	Tsuji I, et al.	Medical cost for disability: a longitudinal observation of national health insurance beneficiaries in Japan.	J Am Geriatr Soc 1999;47:470-6 .
3	Izumi Y, et al.	Impact of smoking habit on medical care use and its costs: a prospective observation of National Health Insurance beneficiaries in Japan.	Int J Epidemiol 2001;30: 616-21.
4	Kuriyama S, et al.	Medical care expenditure associated with body mass index in Japan: the Ohsaki Study.	Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26: 1069-74.
5	Tsuji I, et al.	Impact of walking upon medical care expenditure in Japan: the Ohsaki Cohort Study.	Int J Epidemiol 2003;32: 809-14.
6	Kuriyama S, et al.	Joint impact of health risks on health care charges: 7-year follow-up of National Health Insurance beneficiaries in Japan (the Ohsaki Study).	Prev Med 2004;39: 1194-9.
7	Anzai Y, et al.	Impact of alcohol consumption upon medical care utilization and costs in men: 4-year observation of National Health Insurance beneficiaries in Japan.	Addiction 2005;100: 19-27.

1. 大崎国民健康保険加入者コホートの概要と1年間の医療費

生活習慣が医療費に与える影響を解明するため、われわれは日本の宮城県大崎保健所管内に居住する40歳から79歳の国民健康保険加入者を対象に、前向きコホート研究を開始した。生活習慣等に関する自記式質問票を1994年の10月から12月に配布し、54,996名のうち、52,029名(94.6%)から有効回答があった。1995年1月分からの医療利用(入院外受診回数、入院日数)とその医療費データの提供を宮城県国民健康保険団体連合会から受け、ベースラインデータと連結している。ベースライン調査の生活習慣等に関するデータは、われわれが1990年から宮城県14町村居住者(40歳-64歳)を対象に実施している他のコホート(宮城県コホート)とほぼ一致していた。また、1人当りの医療費の額は、日本国全体の平均(性別・年齢階級別)とほぼ一致していた。以上から、本コホートは代表性に優れ、生活習慣が医療費に与える影響の解明を通して、費用対効果に優れた疾病予防対策の立案に資するものと期待される。

2. 身体機能制限(disability)と医療費

1) はじめに

日本人の寿命が長くなり、高齢化が進むにつれて、体に障害を抱えながら生活する老人が増えている。身体機能の低下によって、死亡リスクだけでなく、介護サービスの利用率も高くなり、その結果、医療費の負担も大きくなると考えられている。しかし、身体機能の低下と医療費の関連は、まだ十分わかっているわけではない。これまでに行われた研究では、対象を身体機能の低下した人と維持されている人に分けて医療費を比較するものが多かったが、実際には、身体機能の維持されている人のなかにも身体機能が比較的高い人から低めの人までが含まれるし、身体機能の低下した人のなかでもより低下している人とそうでない人も含まれる。

そこで、身体機能と医療費の関係をより正確に把握するために、「大崎国保コホート」の参加者を身体機能の程度をMedical Outcome Study (MOS)スコアによって7つにグループ分け、その後1年間の医療サービスの利用状況(入院日数と外来受診回数)と医療費を比較した。

2) 対象と方法

ベースライン調査：1994年10月から12月までに、宮城県の大崎保健所が管轄する14市町(当時)に居住する、40から79歳までの国民健康保険の加入者約5万5,000人を対象に、生活習慣に関する自己記入式アンケートを配布し、5万2,029人から有効回答を得た。回答率は95%であった。

追跡調査：ベースライン調査回答者のうち、今回の研究に関連する質問への回答に不備のあった者2,665人を分析の対象から外した。1995年1月から12月までの追跡調査で、

約5万2,000人の対象者の医療施設の利用状況（外来受診回数と入院日数）と医療費のデータを、国民健康保険利用の記録をもとに把握した。この記録によって、1人1人の受給者が利用したほぼすべての医療サービスと費用を把握することができる。

対象者の身体機能は、ベースライン調査票に含まれていた6つの項目からMOSスコアという方法で7段階評価した。身の回りのことが一人では出来ないほど障害の程度が高いMOSスコア「0」から、身体機能が最も高い「6」まで、参加者の身体機能を7段階で評価し、グループ分けした（身体機能の評価については、下記の表を参照）。各グループの間で、入院リスク、入院費用、通院リスク、外来治療の費用、医療費等を比べた。

MOSスコア（表） 身体機能の評価

MOSスコア	身体機能の程度	対象者の構成（％）	
		男性	女性
0	介助なしには何も出来ない	3.9	4.8
1	食事、着替え、風呂、トイレなどが自分で出来る	3.2	7.6
2	歩くことが出来る	4.7	7.8
3	座る、立ち上がる、かがむことが出来る	3.1	6.2
4	上り坂を歩く、階段を上ることが出来る	4.5	8.3
5	テーブルを動かす、食料雑貨品を運ぶ、ボーリングなど中程度の活動が出来る	33.5	37.3
6	重いものを持ち上げる、走る、激しい運動などの活動が出来る	47.1	28.2

3) 研究結果

対象者の平均年齢は60.8歳、1年間の平均外来受診回数は30回であった。月々の請求書をもとに算出した1年間の平均入院日数は男性で14.6日、女性で14.1日であった。また、1人当りの医療費は年間22万6590円であった。日本全国のデータでは、年間の外来受診回数29回、入院日数19.3日、医療費25万7504円である（対象者と年齢・性別構成を揃えた場合）。

激しい運動を含むあらゆる身体活動ができる「6」に該当した人の割合は、男性の47%、女性の28%で、年齢層が高くなるにつれ減少した。逆に、身の回りのことが自分では出来ない「0」の人の割合は、男性の4%、女性の5%で、年齢層が高くなるにつれ増加した。

男女とも、身体機能が低くなればなるほど、医療費が次第に高くなるという、直線的な関係が確認された。参加者（40-79歳）を10歳ずつ4つの年齢層に分けて調べると、40代をのぞくすべての年齢層で、身体機能と医療費の間に直線的な関係がみられた。

「0」グループの1人当りの1年間の医療費は、「6」グループに比べ、男性では3.5倍の約73万8,000円、女性では3.1倍の約56万1,000円になった。年齢層別の解析では、

70 歳代で身体機能が 1 ランク下がるごとに、1 人当りの 1 年間の医療費が、男性では 10 万 4,000 円ずつ、女性では 5 万 2,000 円ずつ、高くなることがわかった。

「0」グループの人は、全体の 4.3%であったが、全入院日数のうち 15%、医療費全体の 10%を占めていた。人数では 10%にすぎない「0」と「1」のグループで、医療費全体の 4 分の 1 を使っていた。逆に、人数が最も多く全体の 37%を占める「6」のグループでは、入院日全体の 24%、医療費全体の 25%しか使っていなかった。

4) 考 察

本研究では、さまざまなレベルの身体障害について、1 人 1 人のほぼすべての医療費を正確に把握し、関係を調べることができた。その結果、身体機能の低下につれて、医療費が高くなることなどがわかった。

本研究の限界は、追跡期間中に身体機能が変化した可能性もあり、医療サービスを利用した時点での身体機能はベースライン調査時とは異なる可能性があることである。

身体機能が低下してから対応したのでは、今後、医療費はかさむ一方であることが予想される。身体機能の低下を効果的に予防することは、医療費の節約のために重要な役割を果たす可能性がある。高齢化社会を迎えた日本では、身体機能の低下を予防し、健康寿命を延ばすことが、1 人 1 人の生活の質を高めるとともに、医療費の適正化に結びつくと考えられる。

3. 喫煙と医療費

1) はじめに

喫煙は、がん、心筋梗塞、脳卒中、肺気腫など、寿命前の死亡や QOL の低下に結びつく生活習慣病の主な原因であることがわかっている。そのため、たばこを吸う人は、吸ったことがない人に比べて、医療サービスを利用することが多くなり、医療費も高くなる可能性がある。欧米の研究では、たばこを吸う人では、吸ったことがない人に比べて平均寿命が短いにもかかわらず、一生の間にかかる医療費が男性で 43%、女性で 29%も高いという結果が得られている。日本人男性は欧米人に比べて喫煙率はるかに高くなっている。医療費への影響も、より深刻であることが考えられる。

そこで、日本人での喫煙状況と医療費の関係を把握するために、「大崎国保コホート」の参加者を、喫煙状況によって、吸っている、吸っていたがやめた、吸ったことがないという 3 つのグループに分け、その後 30 か月間の医療サービスの利用状況（入院日数と外来受診回数）と医療費を比較した。

2) 対象と方法

ベースライン調査：1994 年 10 月から 12 月までに、宮城県の大崎保健所が管轄する 14

市町（当時）に居住する、40～79歳までの国民健康保険の加入者約5万5,000人を対象に、生活習慣に関する自己記入式アンケートを配布し、5万2,029人から有効回答を得た。回答率は95%であった。

追跡調査：ベースライン調査に回答した者のうち、追跡開始以前に国民健康保険から脱退した者774人と、今回の研究に関連する質問への回答に不備のあった者7,845人を分析の対象から外した。1995年1月から1997年6月までの追跡調査で、約4万3,000人の対象者の医療施設の利用状況（入院日数と外来受診回数）と医療費のデータを、国民健康保険利用の記録をもとに把握した。

3) 研究結果

男性では、たばこを吸っている人が54.9%、吸っていたが止めた人が26.6%、吸ったことがない人が18.4%であった。年齢層別の喫煙率は、下表の通りである。

表1 年齢層別の喫煙率

	人数	喫煙状況 (%)		
		吸っている	止めた	吸ったことがない
男性				
全員	23,081	54.9	26.6	18.4
40-49歳	5,260	68.4	15.3	16.3
50-59歳	4,952	58.3	19.0	22.8
60-69歳	8,717	51.9	30.3	17.8
70-79歳	4,152	40.3	42.5	17.2

女性では、たばこを吸っている人が8.5%、吸っていたが止めた人が2.7%でいずれも少なく、吸ったことがない人が88.8%で大半を占めた。

男性でたばこを吸うと答えたグループの医療費は、たばこを吸ったことがないと答えたグループに比べ、11%高くなった。一方、女性ではたばこを吸う、吸わないに関わらず医療費は変わらなかった。

男性でたばこを吸うグループの1ヶ月当りの入院費用は、吸わないグループよりも33%高く、医療費総額の高さの原因となっていた。次に、喫煙指数（1日の本数 × 年数）で喫煙者を2つのグループに分けて調べたところ、喫煙指数が高いほど、死亡率、入院率、医療費総額、入院費用が高くなる傾向がみられた。また、男性の年齢層別の解析により、喫煙が原因で発生する死亡率と医療費の増加は、60-69歳で最も高くなることがわかった。

4) 考 察

本研究では、1人1人の医療費をほぼ正確に把握し、年齢、身体機能、飲酒、体格指数のような他の要因の影響を取り除いて、喫煙状況との関係を調べることができた。まず、たばこを吸う人は、病院の外来を利用する割合が低いことがわかった。健康意識が低いために、病気が重くなるまで放っておくことが多いのではないかと考えられる。喫煙者で入

院費用が高いことも、そのことを裏づけている。

本研究では 60 歳代で喫煙による医療費の増加がピークになっていた。年齢と喫煙による医療費増加の関係については、今後も検討する必要がある。

女性については、日本人女性の喫煙率が低く、また喫煙量も少ないことなどから、医療費とのはっきりした関係を観察することができなかった。また、喫煙による健康影響は何年も続くので、30 か月の追跡期間では十分に測りきれなかった可能性がある。

以上のように、喫煙によって医療費が増加することが示された。45 歳以上の人口にかかる医療費全体の 4% は、もし喫煙する人がいなかったならば発生しなかったであろうと考えられる。日本人の健康と医療費節約のためには、たばこを吸う人を減らすための、効果的なプログラムが必要である。

4. 体格と医療費

1) はじめに

人口に占める肥満者の割合が増えると、医療費が高くなるという研究報告があるが、いずれも欧米で実施されたもので、2002 年 2 月現在、日本を含めアジアからの報告はない。Body Mass Index (BMI) (体格指数) 30.0 以上の肥満者の割合は、日本では、まだ 2-3% と少ないが、欧米諸国では 5-27% を占めている。

Body Mass Index (BMI) (体格指数) = 体重 kg ÷ (身長 m)²

一方で、日本人は、体重の少しの増加によっても、健康に影響が現れやすいのかもしれない事を示す研究もある。例えば、肥満者の割合に大差があるにも関わらず、肥満関連疾患である 2 型糖尿病の有病率は、日本で 10-12%、欧米でも 8-12% と、ほぼ同じである。

肥満と医療費の関連について、これまでに実施された疫学研究のうち、多くは断面的あるいは後ろ向きの研究デザインで、科学的信頼性が十分高いとはいえない。前向きコホート研究は 2 つしかなく、追跡期間は 1 年と 1 年半で短かった。そこで、日本における体格と医療費の関係をより正確に把握するために、「大崎国保加入者コホート」の参加者を、BMI によって 6 つのグループに分け、その後 4 年間の医療サービスの利用状況（外来受診回数と入院日数）と医療費を比較した。

ベースライン調査で、身長と体重を回答してもらい、そのデータをもとに BMI を算出し、18.5 より小さい、18.5-20.9、21.0-22.9、23.0-24.9、25.0-29.9、30.0 以上の 6 つのグループに分けた。25.0-29.9 のグループを過体重、30.0 以上のグループを肥満とし、それぞれのグループで、医療費が最も低いグループに比べて、どれくらい医療費が超過するかを算出した。

2) 対象と方法

ベースライン調査：1994 年 10 月から 12 月までに、宮城県の大崎保健所が管轄する 14

市町（当時）に居住する、40 から 79 歳までの国民健康保険の加入者約 5 万 5,000 人を対象に、生活習慣に関する自己記入式アンケートを配布し、5 万 2,029 人から有効回答を得た。回答率は 95%であった。

追跡調査：ベースライン調査に回答した者のうち、今回の研究に関連する質問への回答に不備のあった者や、調査当時すでにがん、心筋梗塞、脳卒中、腎臓病になったことがあると答えた者などを分析の対象から除外した。1995 年 1 月から 1998 年 12 月までの追跡調査で、この研究を実施するための約 4 万 2,000 人の対象者の医療施設の利用状況（外来受診回数と入院日数）と医療費のデータが、国民健康保険利用の記録をもとに把握された。国民健康保険受給者の主な職業は、農業、自営業、主婦、年金受給者などである。この記録によって、1 人 1 人の受給者が利用したほぼすべての医療サービスと費用を把握することができる。

対象者の BMI は、ベースライン調査票に含まれていた身長と体重の記録から算出した。データの一部にあたる約 1 万 5,000 人分を健診での測定結果と比較した結果、質問票から得られた BMI の妥当性は十分に高いことが確認された。

過体重（BMI 25.0-29.9）の割合は 26.0%、肥満の割合（ $30.0 \leq$ ）は 2.8%で、いずれも日本全国のデータとほぼ同じであった。

3) 研究結果

BMI が最低のグループと過体重・肥満のグループで、女性の割合が高くなった。BMI が最低のグループの平均年齢が最高であった。過体重と肥満のグループでは飲酒・喫煙者の割合が低く、また BMI が最低のグループと肥満グループで、身体機能に制限がある人の割合が高くなった。

BMI 各グループの 1 ヶ月当りの 1 人分の平均医療費を、他のリスク要因を調整して BMI 別に比べると、U字型の関係がみられた。医療費が最も低かったのは、BMI が 21.0-22.9 のグループであった。このグループに比べて、過体重グループでは 9.8%、肥満グループでは 22.3%の医療費上昇がみられた。

4 年間の追跡期間中に過体重によって過剰に生じていると考えられる 1 人当りの医療費を計算すると、10 万 836 円、肥満によって過剰に生じていると考えられる医療費は 22 万 9,512 円であった。大崎国保加入者コホートの対象となった集団（約 4 万 2,000 人）では、過体重（約 1 万 1,000 人）によって 10 億 9,850 万 7,384 円、肥満（約 1,000 人）によって 2 億 7,013 万 5,624 円の医療費が、過剰に発生したということになる。その合計は、対象集団に 4 年間で発生した全ての医療費の 3.2%に相当した。

4) 考 察

本研究では、4 万人以上の集団の BMI の各グループについて、一人一人のほぼすべての医療費を正確に把握し、身体機能など別の関連要因によるリスクの影響を取り除いて関係

を調べることができた。その結果、体格と医療費の関係はU型であることなどが明らかになった。

ただし、BMI が低かったグループについて、調査前に病気などが原因で体重が減少した人の影響を、完全に取り除くことができなかった可能性がある。また、糖尿病リスクや死亡リスクについては、ヒップの周囲に対するウエストの周囲の割合が指標となる内蔵脂肪の蓄積が、BMI よりも強く関連するという報告もある。

今回の研究で、日本人の過体重の医療費は、欧米に比べて高い可能性が示唆された。日本人は欧米人に比べ、太ることで健康に悪影響が出やすいという仮説があり、過体重グループに対しては、肥満予備軍として、体重を落とすように指導するべきかもしれない。

また、過体重と肥満のグループでは、入院と外来のどちらの費用も高くなったのに対し、BMI が最低のグループでは、入院費用は高いものの外来費用は高くなかった。痩せている人は、病気が進行するまで病院に行かないという傾向があるのかもしれないし、そういう人には、早く診察してもらうようにいわなくてはならないかも知れない。

日本ではまだ肥満の人の割合が低く、肥満の健康影響は欧米の問題であると考えられがちである。しかしながら、日本で過体重・肥満のために発生する医療費の割合は欧米同様に高く、最近、特に男性で肥満が増加傾向にあることを考えると、むしろ日本やアジアでも、欧米同様に、肥満が公衆衛生上の重大な問題であると捉えられるべきであろう。

5. 1日歩行時間と医療費

1) はじめに

運動によってさまざまな生活習慣病を予防することができることから、よく運動する人では、あまり運動しない人に比べて、医療費の負担が少なくなることが予想される。

運動量と医療費の関係を調査した過去の研究には、対象者が少なかったり、期間が短かったり、あるいは他のリスク要因の調整が十分とはいえないという問題があり、科学的信頼性が十分高いとはいえない。

そこで、日本における運動と医療費の関係をより正確に把握するために、「大崎国保加入者コホート」の参加者を、歩行時間によってグループ分けし、その後4年間の医療サービスの利用状況（外来受診回数と入院日数）と医療費を比較した。運動量を測定するために歩行時間に着目したのは、この研究の対象者である中高年者の日常的な活動といえば、主に歩くことであると考えられるからである。

2) 対象と方法

ベースライン調査で、1日平均してどれくらいの時間歩くかについて、30分以下、30分から1時間、1時間以上の3つの選択肢の中から該当するものを回答してもらった。そのデータをもとに、それぞれの歩行時間のグループで、医療費サービスの利用頻度や医療

費を比較した。年齢、性別、喫煙、飲酒、体格指数、健康状態（自己申告）、スポーツをする時間、高血圧や糖尿病などの病歴などは結果に影響すると考えられるので、統計学的方法で取り除いた。

ベースライン調査：1994年10月から12月までに、宮城県の大崎保健所が管轄する14市町（当時）に居住する、40から79歳までの国民健康保険の加入者約5万5,000人を対象に、生活習慣に関する自己記入式アンケートを配布し、5万2,029人から有効回答を得た。回答率は95%であった。

追跡調査：ベースライン調査に回答した者のうち、今回の研究に関連する質問への回答に不備のあった者や、病気などで身体活動に制限があると考えられた者などを分析の対象から除外した。1995年1月から1998年12月までの追跡調査で、この研究を実施するための約2万7,000人の対象者の医療施設の利用状況（外来受診回数と入院日数）と医療費のデータを、国民健康保険利用の記録をもとに把握した。国民健康保険受給者の主な職業は、農業、自営業、主婦、年金受給者などであった。この記録によって、1人1人の受給者が利用したほぼすべての医療サービスと費用を把握することができた。

3) 研究結果

対象者の歩行時間による3つのグループの特徴は、まず、30分から1時間のグループで、平均年齢が最も高く、喫煙率と飲酒率は最も低くなっていた。また、歩行時間が長くなるほど、過体重と肥満の人が少なくなり、自己申告による健康状態の良い人が増え、よくスポーツやエクササイズをしている人が増えた。さらに、30分から1時間のグループで自己申告による有病率が高くなったが、これはグループの平均年齢が高いことを反映していると考えられる。

1日歩行時間各グループの1人当りの1ヶ月の平均医療費を、歩行時間別に比べると、30分以下のグループでは2万100円に対し、30分から1時間のグループでは1万9,400円、1時間以上のグループでは1万7,500円と、歩行時間が長いほど医療費が低く抑えられていた。

歩行時間が1時間より短いグループと1時間以上の長いグループの2つに分けると、短いグループの1人当りの1ヶ月分の医療費は1万9,800円で、長いグループよりも13%高くなっていた。両グループの間の1人当りの医療費総額は、追跡開始から1年半までは差がみられなかったが、その後次第に広がり始め、次第に大きくなった。1人当りの4年間の医療費総額は、歩行時間が短いグループ（69万3,900円）に比べ、長いグループ（82万1,300円）で15%（12万7,400円）低くなっていた。

医療サービスの利用について、歩行時間による入院日数と外来回数で利用頻度を比べた。入院日数は、歩行時間が短くなるほど多くなる傾向がみられた。入院費用についても同様で、1人当りの1ヶ月の医療費は、30分以下のグループに比べ1時間以上のグループで16%低くなっていた。外来回数とその費用も、歩行時間が1時間以上のグループで低く抑

えられていた。

4) 考 察

運動によって、生活習慣病リスクが低くなるというデータは多くあるにも関わらず、どの程度の運動でどれくらいの医療費が節約できるのかについての研究はほとんど実施されていない。この研究では、病気などの理由で身体機能に制限がある人などを除く約2万7,000人以上の集団の1日あたりの歩行時間について、4年間にかかった1人1人のほぼすべての医療費を正確に把握し、別の関連要因によるリスクの影響を取り除いて関係を調べることができた。その結果、1日に歩く時間が1時間以上のグループの医療費は、それより短いグループよりも13%低くなることなどが明らかとなった。

運動時間による医療費の差が、追跡開始から1年半まではなかったものの、その後次第に大きくなったことから、運動がその後の健康状態をある程度左右すると考えられる。また、スポーツやエクササイズをよくする人でも、そうでない人でも、よく歩くことによって医療費が少ないという結果であった。

米国の疫学研究では、歩くことが糖尿病や循環器疾患の予防につながるという結果があり、日本人男性では歩くことが高血圧を予防するという結果もある。しかしながら、それ以外のタイプの運動も、医療費の削減につながる可能性がある。米国の疫学研究では、中程度から激しい運動を定期的に行っている人では医療費が25%低く抑えられたという結果もある。この研究では、家庭や職場での運動量などについてはデータをとっていない。今後、医療費を抑えるような運動の量、強度、タイプについて研究を進める必要がある。

今回の研究では、座りがちな生活をしている人がよく運動をするようになれば、将来の医療費が抑えられるのかどうかまではわからない。しかしながら、その可能性を示す介入研究の結果も米国から報告されている。日本の医療現場では、禁煙や体重制限ほど運動が話題に上ることがないが、日常生活の中での運動の重要性はもっと見直されるべきなのかもしれない。

6. 喫煙・肥満・運動不足の組合せと医療費

1) はじめに

喫煙、肥満、運動不足は、それぞれが心筋梗塞や脳卒中などの循環器系疾患、がん、2型糖尿病、高血圧などの生活習慣病のリスク要因である。また、これまでの大崎国保加入者コホート研究の結果からは、それぞれのリスク要因によって、医療費が高くなることが示されている。

この3つのリスク要因のうち、どれもまったくないという者から、いずれか1つだけという者もいるが、実際には、2つ以上が同時に当てはまるという者も多いと考えられる。その場合には、医療費がどれくらい増えるのであろうか。それぞれのリスク要因によって増える額の足し算なのか、リスク要因が重なることによる相乗効果がみられるのか、まだ