

図2 年代別歯周組織の状態と喫煙との関係
CPIは高いほど歯周組織の状態が良くないことを示す。
女性80代では喫煙経験のある者はいなかった。

は22.8本でしたが、喫煙をやめた群ではそれぞれ22.8本と20.9本で、現在喫煙している群では20.6本と20.6本というように、喫煙によって男女ともに保有歯数が減少していました。

図1に男性での年代・喫煙経験別の保有歯数を示しました。男女ともどの年代においても喫煙経験がない者が一番保有歯数が多く、喫煙している者が一番少ないという結果でした。特に男性では、歯が抜け始める50代、60代で喫煙による差が大きくなり、たとえば喫煙している群の50代の平均保有歯数(24.2本)は60代の喫煙経験のない群の24.4本とほぼ同じで、喫煙による影響が10歳という差になっていることがわかります。高齢者ほどその差は大きく、80代の喫煙経験がない群(16.5本)では16.6本は喫煙群の60(19.6本)～70代(11.2本)に相当していました。

歯周疾患と関連する「歯周組織の状態」は男女とも年齢が高い群ではより状態の悪い者が多く認められました。ま

た男女とも喫煙している者ほど歯周組織の状態が悪い、という結果でした。性・年代・喫煙経験別の歯周組織に関しては、男女とも概ねどの年代でも喫煙経験なしの者、喫煙をやめた者、喫煙している者の順に状態が悪くなっていました(図2、図3)。

舌苔(舌にたまった汚れ)についても高齢者ほど舌苔付着面積が大きい者が多く、また男女ともに喫煙している者ほど舌苔の量が多いという結果が得られました。

第4回調査から加えた咬合力(咬む力)も、男性では高齢者ほど弱く、また喫煙者ほど弱くなっていました。しかし保有指数を調整するとこの関係は消えてしまいました。すなわち男性では喫煙によって歯の本数が減り、それによって咬む力が弱ってくるのではないかと考えられました。一方女性では保有指数を調整しても、咬合力と喫煙との間に関係が認められました。

4. 考察と結論

このように歯数、歯周組織の状態、舌苔、咬合力には男女ともに加齢の影響が認められましたが、この年齢の影響を考慮しても、喫煙は歯数、歯周組織の状態、舌苔、咬合力に男女ともに悪影響を及ぼしていました。喫煙をやめた群では喫煙をしている群よりも良好で、喫煙していない群よりも悪い結果を得られたことから、喫煙を止めること

でなんらかの改善効果が得られる可能性が示唆されたとも考えられます。

このような結果から、歯周病の予防や8020(80歳まで20本の歯を保つ運動)を達成するためには、喫煙をしないことや、喫煙を止めることが重要な要因の一つであると考えられました。

参考文献

- 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室：平成15年国民健康・栄養調査結果の概要。栄養日本 48:406-420,2005.
- Apatziou DA, Riggio MP, Kinane DF: Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. J Clin Periodontol. 2005 Sep;32(9):973-83.
- Preshaw PM, Heasman L, Stacey F, Steen N, McCracken GI, Heasman PA.: The effect of quitting smoking on chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2005 Aug;32(8):869-79.
- 下方浩史、安藤富士子：Overview - 老化の縦断的研究の最近の展開(日本老年医学会編)、老年医学 update 2002。メディカルビュー社、東京、150-153, 2002.
- http://www.nils.go.jp/department/ep/index-j.html

財団法人 8020 推進財団会誌

8020

はち・まる・にい・まる

No.5

第5号
平成18年1月31日発行

編集後記

『8020』第5号をお届けします。

本誌は今回で5年目を迎え、その内容の充実ぶりには目を見張るものがあります。

介護保険制度改革で口腔機能の向上があげられ、この制度にはじめて歯科が組み込まれました。これは、医科と歯科の連携が不可欠ということであり、そのためにも本財団の果たす役割は大きなものと考えられます。座談会の才藤先生のお話の中に「最高の喜びである食べることを維持してこそ、8020の『80』に非常に効いてくる。そこをやってこそ初めて歯科ではないか」というご意見に、『20』にともすれば集中しがちな私は食べることの維持の重要性を改めて認識させられました。また、歯周病と全身との関係についても、最新の膨大な研究成果の中からわかりやすい図で示していただいています。東北大学の渡邊先生の大規模地域高齢者健診の報告は、口腔機能の向上がアルツハイマー型認知症の予防につながるという研究であり、成果が大いに期待されます。その他も大変充実した内容になっております。是非ご一読ください。

最後に米山先生の「8020推進財団の大切な役割は、…国民の声なき声を吸い上げることではないか」（「思いつくままに」）というご意見を大切にしたいと思います。今後とも読者の皆様からのますますのご協力とご助言をよろしく願いいたします。

編集副委員長 松久保 隆

財団法人8020推進財団
会誌編集部会

委員長 梅村 長生
副委員長 松久保 隆
委員 花田 信弘
佐々木 昇
外山 泉
村松 守

(担当役員)

常務理事 田口 文彦
理事 斎藤 毅
理事 宮武 光吉

■編集 財団法人8020推進財団会誌編集部会

■発行人 井堂孝純

■発行 財団法人8020推進財団

〒102-0073

東京都千代田区九段北4-1-20

TEL 03-3512-8020

FAX 03-3511-7088

ホームページ

<http://www.8020zaidan.or.jp/>

■印刷所 一世印刷株式会社

東京都新宿区下落合2-6-22

禁 無断転載 ©2006 財団法人8020推進財団

知能の加齢変化*

安藤富士子¹⁾ 福川康之²⁾ 西田裕紀子¹⁾

Key Words : 知能, 加齢変化, WAIS-R, MCI, アルツハイマー病

はじめに

老化により身体機能が衰えることはよく知られている。それでは精神機能にも老化はあるのだろうか。

精神機能は身体機能よりもはるかに外因の影響を受けやすい。高齢者では精神機能と社会的機会が強く結びついており、自己や他者への認識、感情、行動は生理的要因や文化・社会的要因によって大きく左右される。また、精神機能の多くの要素は相互に影響するとともに、社会・環境要因とも双方向性に働きあっている。さらに精神機能には、パーソナリティのように生命維持に有害か有益かという方向性をもたない要素や、心理社会的発達段階や叡智のように高齢になるほど発達して

いくと考えられているものもある。いわゆる「内在性」、「普遍性」、「進行性」、「有害性」という老化の特徴¹⁾は、精神機能にはあてはまりにくい。高齢者の精神機能に関してはむしろ加齢変化とその関連要因を明らかにし、機能低下の予防策を考えることが有用であろう。

本稿では、高齢者の自立に直結する精神機能である「知能」を取り上げ、その加齢変化と関連要因について自験例も含めて解説する。

記憶・学習の加齢変化

記憶は「知能」の獲得・保持と密接に関係する。「記憶」とは外界からの情報を①符号化し、②貯蔵し、③検索・出力する一連の精神運動である(図1)^{2,3)}。目・耳などの感覚受容器から入力され

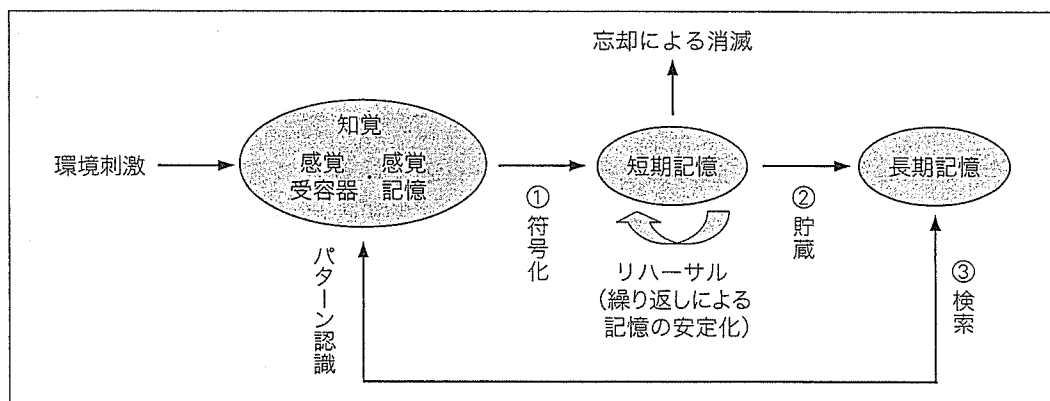


図1 記憶のシステム (文献^{2,3)}引用, 改変)

* Aging and age-related change of intelligence.

¹⁾ 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

Fujiko Ando, MD, PhD, Yukiko Nishita, MA : Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, National Center for Geriatrics & Gerontology

²⁾ 聖徳大学人文学部社会福祉学科

Yasuyuki Fukukawa, MA : Department of Welfare, Faculty of Humanities, Seitoku University

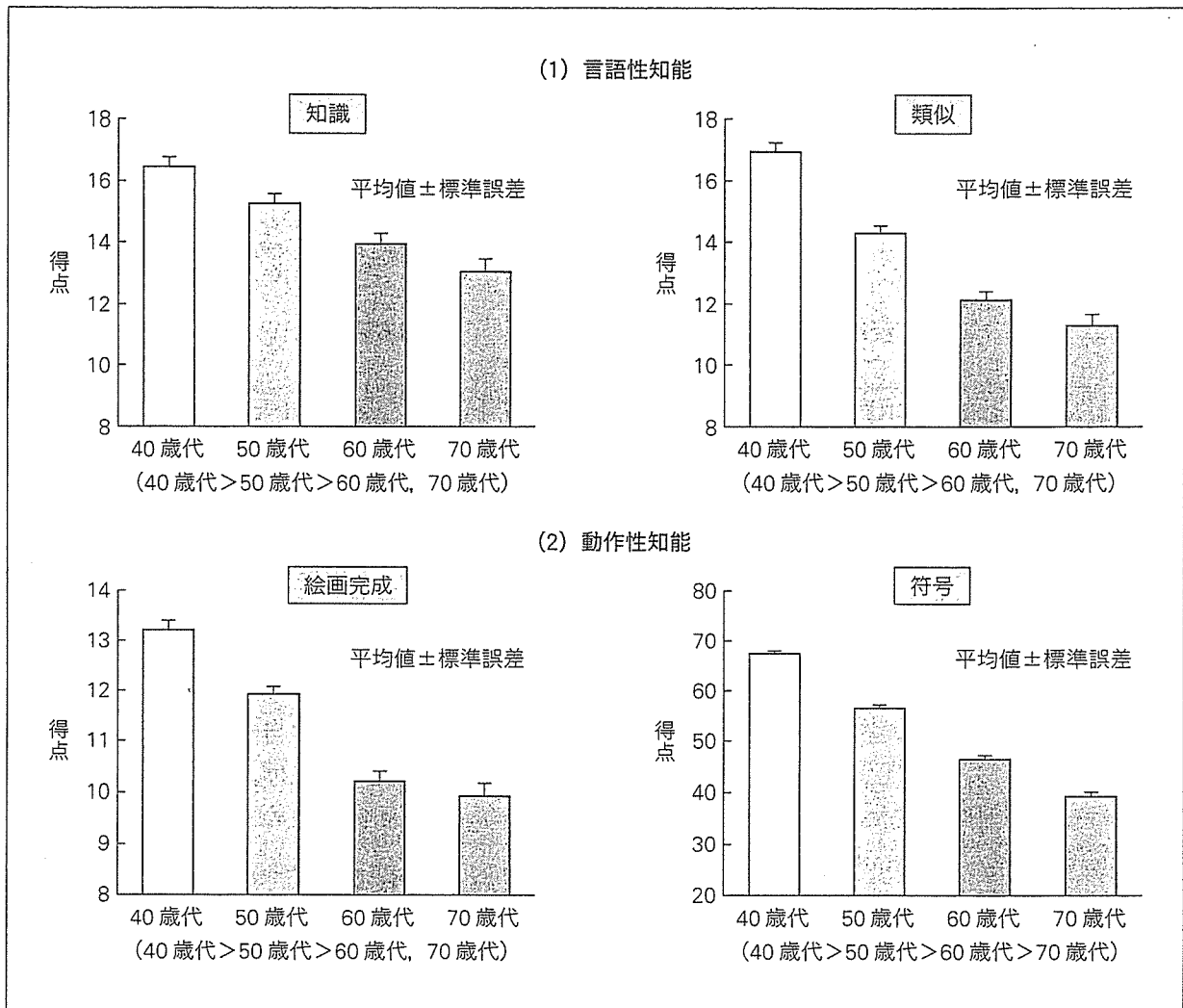


図2 年代別の知能検査 (WAIS-R) 得点
横断的検討、性を調整した一般線形化モデルによる。

た環境刺激は既存の知識と統合・符号化され、短期記憶として登録される。たとえば視覚でとらえた「1」という文字は、単なる図形から、「いち」という読みとその意味をもった短期記憶となる。環境刺激の繰り返しや、符号化した短期記憶を繰り返し想起すること（リハーサル）によって記憶は安定化し、長期記憶として貯蔵される。再び同様の環境刺激が入力されると長期記憶が検索され、パターン認識による再符号化や既存情報と統合しての合目的な行動が行われる。

加齢は記憶の過程にさまざまな影響を及ぼしている。目・耳などの感覚器からの情報の入り口はもともと容量が小さいが³⁾、加齢により視覚・聴覚が衰えるため情報量の低下や不明瞭化が起こる。視覚では、老眼や調節能の減退、白内障によ

る色覚変化、3次元感覚の減退、周囲視野の減少、明順応や暗順応の遅延や羞明などの加齢変化により情報の量や質が低下する。また聴覚では、いわゆる老人性難聴により、会話音域が聞き取りにくくなる。

高齢者は、知能テストのような実験的場面では情報の知覚と登録に必要な注意力 (attention) と興味を維持することが困難であるとされる^{4,5)}。とくに高齢者では作業の実行容量が低下しやすく⁶⁾、いくつかの刺激や作業を同時に負荷されると情報処理能力の低下が著しい。また、注意力は体力や体調にも影響を受ける。

短期記憶は容量が小さく、内容が順次変わっていくような記憶であるが、加齢により低下することも影響を受けないとも言われている。長期記憶は

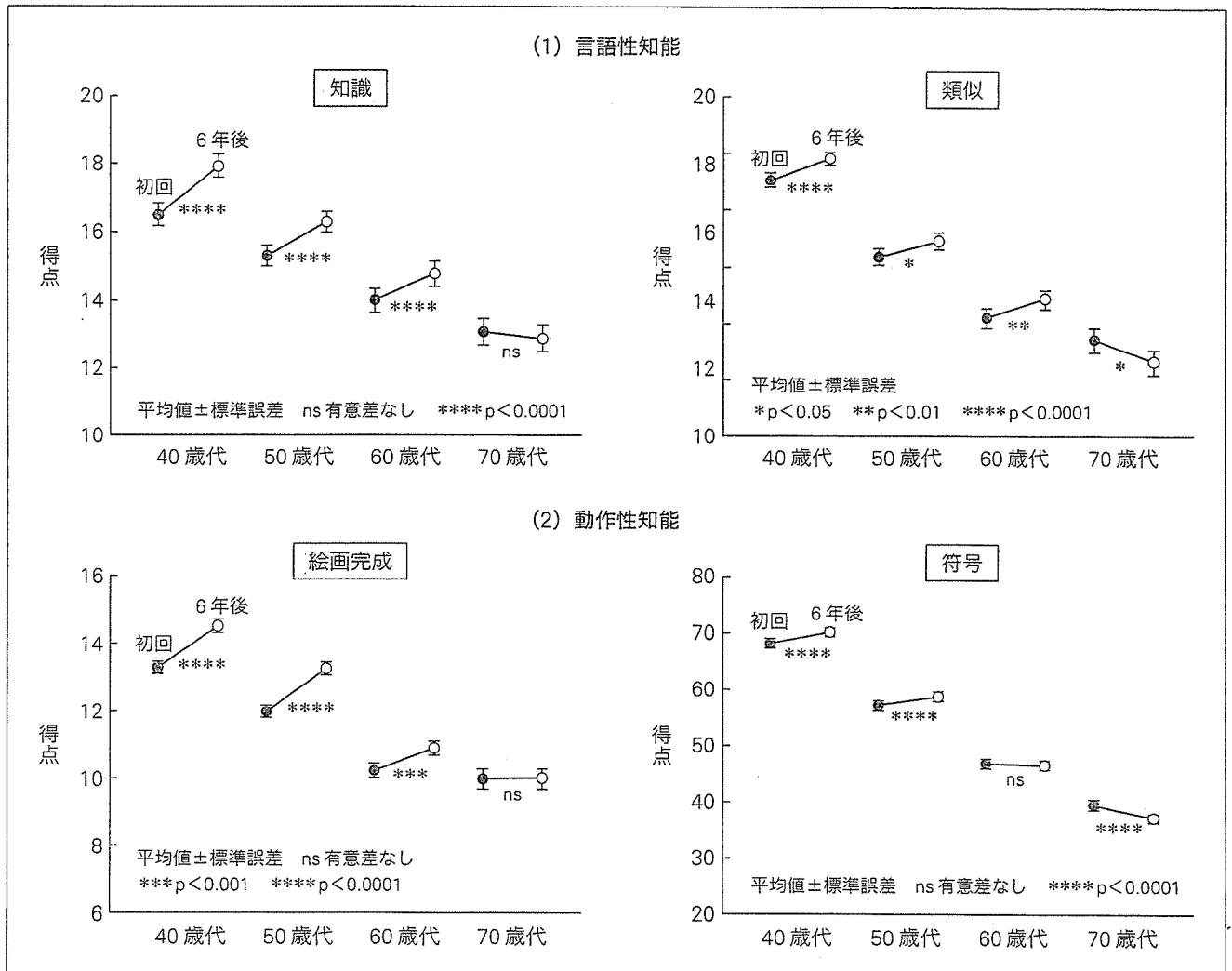


図3 知能検査 (WAIS-R) 得点の6年間の変化
縦断的検討, 性を調整した混合モデルによる。

リハーサルによって貯蔵が可能となった比較的容量の大きい記憶である。体系だった刺激を受ける機会が学生や社会人より少ない高齢者では、リハーサルの機会も減少する。また、長期記憶では情報は体系化されて貯蔵されるが⁴⁾、高齢者では情報の体系化を自発的にしようとしないう傾向があるため、長期記憶として貯蔵、想起できる情報の量が限られ、結果として長期記憶が低下するとも言われている。長期記憶のなかでも、語彙や一般常識のような「意味記憶」は繰り返し使用されるために高齢になってもかなり保持されているが、「いつ、どこで、何をした」というようなエピソード記憶は加齢により低下しやすい。

「学習」とは新しい情報や技術の習得であり、個人の意欲や必要性、生理現象や健康状態の影響を

受ける⁷⁾。学習能力は70歳までは維持され、70歳を過ぎても新しいことを学ぶことは可能である。しかし、加齢で刺激に対する反応が緩徐になり、また、作業速度も低下する。

高齢者の記憶・学習を効率よく行うためには、① 不要な刺激の少ない、静かな環境で、② 体調を整えて、③ 十分に時間をかけながら、④ 刺激・情報を一つずつ繰り返し提示することや、⑤ 目的達成への明確な目標を立てることなどが必要である。⑥ 情報を体制化するようなトレーニングも高齢者の記憶力増大や学習に役立つかも知れない。

知能の加齢変化

Wechsler⁸⁾は、知能を「内容のいかんにかかわらず、物事の関連性を知覚し、知覚したことを認識・

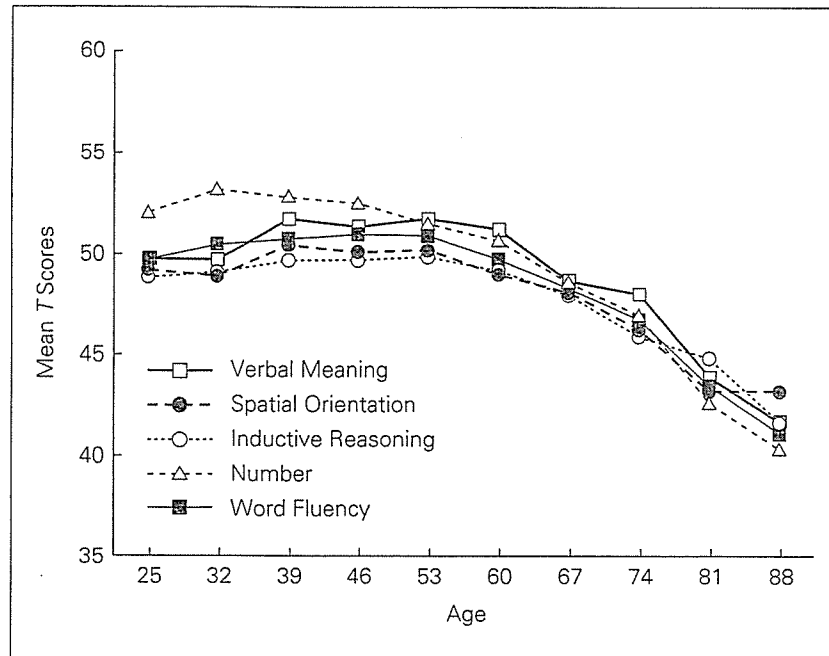


図4 知能の加齢変化
シアトル縦断研究の14年間の追跡調査結果

想起し、論理的に考え計画する能力」と定義している。すなわち知能とは、目的的に行動し、合理的に思考し、その環境を効果的に処理する個人の統合的・全体的な能力であり、多くの要因によって決定される。

図2は、われわれが1997年から行っている「国立長寿医療センター・老化に関する長期縦断疫学調査(NILS-LSA)」⁹⁾の第1回調査における日本語版改訂 Wechsler 知能検査短縮版 (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Short-Form; WAIS-R SF) 検査の結果である。WAIS-R SF は言語性知能のなかの知識 (0-29点)、類似 (0-28点) と動作性知能の中の絵画完成 (0-21点)、符号 (0-93点) から構成されている¹⁰⁾。図2では言語性知能も動作性知能も40歳代から70歳代まで年代とともに大きく減少している。このように一時点でさまざまな年齢群を比較する横断調査では、若年群と高齢者群とで知能に大きな差が認められることが多い。この差は、加齢変化というよりも世代による教育や文化・社会的背景の差 (コホート差) を反映していると考えられる。

横断調査に対して、同一対象を追跡し、同一の検査を繰り返すことを縦断調査という。図3はNILS-LSAの縦断調査の結果である。第1回調査

時の年代別に、第1回調査時と6年後の第4回調査時の得点を比較している。知識、類似、絵画完成では60歳代までは得点は加齢により増加傾向にある。70歳代でも加齢による有意な低下を示したのは類似、符号のみであった。検査に対する学習効果は含まれているにしても、この結果からは一般地域住民の知能は60歳代までは低下せず、知能の内容によっては70歳代でも保たれていると考えられた。

Schaie¹¹⁾は、シアトル縦断研究 (Seattle Longitudinal Study) での2,406人の14年間の追跡調査で知能の加齢変化を図4のようにまとめている。この研究によると、加齢による低下がもっとも早期に認められるのは計算能力 (Number) で、53歳から有意に低下する。語想起 (Word Fluency) は60歳から、そして語彙 (Verbal Meaning)、空間認識 (Spatial Orientation)、帰納法的推理 (Inductive Reasoning) は67歳から有意に低下する。知能全体 (Intellectual Ability) や教育適正 (Educational Aptitude) は60歳から有意に低下する。実際、図4から明らかのように、計算能力以外の知能では大きく低下し始めるのは70代中盤以降である。

Cattellは、知能を神経解剖学的機能の統合である「流動性知能」と学習と経験の融合である「結

晶性知能」とに分けて定義している^{4,12)}。流動性知能は加齢とともに低下するが、結晶性知能は一般的に低下することなく、保持されると言われている¹³⁾。

一方、年齢と共に上昇する高度な知能もある。Sinnott¹⁴⁾は、何が問題であるかを見分ける能力は加齢で上昇すると報告している。さらに「知恵」は高齢になるほど獲得しやすいと考えられている。「知恵」とは、生きている間に生じる重要で不確実な出来事に対し、適切な判断と助言をすることであるが、利己性が減じ、利他性が上昇する高齢期では知恵を獲得しやすい^{7,15)}。

知能の関連要因

知能の発達には遺伝要因、環境要因、保育、教育条件、学習機会などが関連する¹⁶⁾。大人になってからの知能には社会心理学的要因や身体的要因、食事などが関連すると報告されている。

社会心理学的な要因としては、教育歴¹⁷⁾や職業、社会的訓練、配偶者の知的レベル、社会的交流や学習の機会などが高齢者の知能と関連する。教育歴は健常高齢者のみならず、アルツハイマー病患者でも語彙得点と関連するが、非言語的な能力には学歴による有意差はなかったという¹⁸⁾。Hultschら¹⁹⁾は、ビクトリア縦断研究で中高年者250人を6年間にわたって3回調査し、読み書きや知的ゲームなどの日常的な知的活動が認知力低下を抑制したと報告している。彼らは「(知的能力を)使うか、さもなくば失うか (Use it or lose it)」と述べており、知能低下に廃用が関連することを示唆しているが、同時にこの結果が「活動性の高い個人は認知力低下が活動性を抑制するまでは活動をする」ということを意味しているにすぎないかもしれないと言っている。そのほかにも知的活動や言語能力が認知症の発症を抑制するという報告は多い。われわれの検討でも、中高年女性で趣味の有無が知能の加齢変化に関与しており、趣味がある者ではない者よりも中年群でも高齢群でも知識、絵画完成、符号の得点が高い、という結果であった²⁰⁾。

運動や日常生活活動度も認知機能の低下を防ぐと考えられている。カナダの65歳以上男女4,615

人を対象とした大規模縦断研究では、週3回以上強運動を行っていた群では低運動群と比較して5年後のMCI (mild cognitive impairment) やアルツハイマー病が有意に少なかった²¹⁾。

高齢者の知能は慢性疾患²²⁻²⁴⁾や疼痛などの身体的要因の影響も受ける。Botwinickら²⁵⁾が縦断研究の結果を遡って解析したところ、5年後に亡くなった人とそうでない人の知能検査には有意な差が認められた。一方、20年の追跡調査で生き残った人は、一般の高齢者における知能検査での「加齢で低下する」という報告と異なり、ほとんど知能の低下を認めなかった²⁶⁾。

食事性要因としては抗酸化ビタミンが認知機能の低下を抑制するという報告がある^{27,28)}が、NILS-LSAでの縦断解析でもビタミンC、カロテン、ビタミンEがWAIS-R SFの下位尺度得点の低下を抑制することが明らかになっている²⁹⁾。大豆食品などに含まれるフラボノイドにも抗酸化作用があるが、NILS-LSAの第1次調査の横断的検討によると、脳細胞細胞膜に多く含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸であるDHA (docosahexaenoic acid) と大豆フラボノイドを多く摂取する者ではWAIS-Rによる推定IQが有意に高かった³⁰⁾。Kalmijnら³¹⁾は、5,386人を平均2.1年追跡した結果、飽和脂肪酸やコレステロールの摂取量の多い者や魚摂取の少ない者では痴呆のリスクが上がると報告している。

これらの疫学的研究の多くは観察研究であり、社会心理学的要因、運動、食事、疾患と知能との因果関係は必ずしも明らかになっていない。認知症の患者では運動を伴った音楽療法³²⁾や回想法の効果も報告されている。その他に、認知症の非薬物療法として芸術療法、運動療法、現実見当識訓練などがあるが、必ずしも科学的に実証されているわけではない³³⁾。認知機能の低下を主体とする病態であるMCIやアルツハイマー病についてもその関連要因に関する報告は多いが、病因そのものが明らかになっておらず今後の研究が待たれる。

文献

- 1) Strehler BL: Time, Cells, and Aging, p96, Academic

- Press, New York & London, 1962
- 2) 稲谷ふみ枝：高齢者理解の臨床心理学, pp24-31, ナカニシヤ出版, 2003
 - 3) 柴田 博, 芳賀 博, 長田久雄, 古谷野亘：老年学入門, pp121-130, 川島書店, 1993
 - 4) Matteson MA, McConnell ES (著), 大川嶺子 (訳)：看護診断に基づく老人看護学—心理社会的変化とケア—, 医学書院, 1994
 - 5) Hoyer WJ, Robok GW, Sved SM：Effects of varying irrelevant information on adult age differences in problem solving. *J Gerontol* 34 : 553-560, 1979
 - 6) Madden DJ, Allen PA：Attention, Birren JE (ed)：Encyclopedia of Gerontology, vol 1, pp131-140, Academic Press, New York, 1996
 - 7) Atchley RC, Barusch AS (著), 宮内康二 (訳)：ジェロントロジー—加齢の価値と社会の力学—, pp53-70, (株) きんざい, 2005
 - 8) Wechsler D：Intelligence ; Definition, the IQ, Caucio R (ed)：Intelligences ; Genetics and Environmental Influences, pp50-55, Grune and Stratton, New York, 1971
 - 9) 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* 10 (Suppl 1) : S1-S9, 2000
 - 10) 品川不二郎, 小林重雄, 藤田和弘, 前川久男：日本語版 WAIS-R 成人知能検査法, 日本文化科学社, 1996
 - 11) Schaie KW：Developmental Influences on Adult Intelligence. The Seattle Longitudinal Study, pp115-118, Oxford University Press, New York, 2005
 - 12) Cattell RB：Theory of fluid and crystallized intelligence : a critical experiment. *J Educ Psychol* 54 : 1-22, 1963
 - 13) Hayslip B Jr, Sterns HI：Age differences in relationships between crystallized and fluid intelligences and problem solving. *J Gerontol* 34 : 404-414, 1978
 - 14) Sinnott JD (ed)：Interdisciplinary Handbook of Adult Lifespan Learning, Greenwood Publishing Group, Westport CT, 1994
 - 15) Achenbaum WA, Lucinda O：Becoming wise : a psycho-gerontological interpretation of the book of job. *Int J Aging Hum Develop* 32 : 21-39, 1991
 - 16) 小島哲也：知能, 福田幸男 (編)：新訂増補心理学, pp173-186, 川島書店, 1993
 - 17) Birren JE, Morrison DF：Analysis of the WAIS subtests in relation to age and education. *J Gerontol* 16 : 363-369, 1961
 - 18) Filley CM, Cullum CM：Education and cognitive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 10 : 48-51, 1997
 - 19) Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ, Dixon RA：Use it or lose it : engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging?. *Psychol Aging* 14 : 245-63, 1999
 - 20) 西田裕紀子, 福川康之, 中西千織・他：中高年女性の知的機能—年代・ライフスタイル要因との関連—, 日本発達心理学会第 15 回発表論文集, p415, 2004
 - 21) Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al：Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 58 : 498-504, 2001
 - 22) Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al：Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment : a population-based study. *Neurology* 56 : 1683-1689, 2001
 - 23) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al：Diabetes mellitus and the risk of dementia : The Rotterdam Study. *Neurology* 53 : 1937-1942, 1999
 - 24) Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al：Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 17 : 14-20, 1998
 - 25) Botwinick J, West R, Storandt M：Predicting death from behavioral test performance. *J Gerontol* 33 : 755-762, 1978
 - 26) Siegler IC, Botwinick J：A long-term longitudinal study of intellectual ability of older adults : the matter of selective subject attrition. *J Gerontol* 34 : 242-245, 1979
 - 27) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al：Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arc Neurol* 59 : 1125-1132, 2002
 - 28) Ortega RM, Requejo AM, Andres P, et al：Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr* 66 : 803-809, 1997
 - 29) 福川康之, 西田裕紀子, 安藤富士子・他：中高年期の抗酸化ビタミン摂取と認知機能に関する縦断的検討. *J Epidemiology* 16 : 243, 2006
 - 30) 安藤富士子, 福川康之, 中村美詠子, 下方浩史：大豆由来イソフラボン摂取量と認知機能との関連—横断的検討—, 第 48 回日本老年医学会 (発表予定), 2006
 - 31) Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al：Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 42 : 776-782, 1997
 - 32) Van de Winckel A, Feys H, De Weerd W, Dom R：Cognitive and behavioural effects of music-based exercises in patients with dementia. *Clin Rehabil* 18 : 253-260, 2004
 - 33) 遠藤英俊：認知機能を保つ, のぼそう健康寿命—老化と老年病を防ぎ, 介護状態を予防する—, *Advances in Aging and Health Research* 2004, pp59-63, 長寿科学振興財団, 2005

Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: A cross-sectional and longitudinal analysis in a large Japanese cohort

Masafumi Kuzuya^{a,*}, Fujiko Ando^b, Akihisa Iguchi^a, Hiroshi Shimokata^b

^a Department of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

^b Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, 36-3 Gengo, Morioka-cho, Obu-shi, Aich 474-8522, Japan

Received 4 March 2005; received in revised form 19 May 2005; accepted 31 May 2005

Available online 26 July 2005

Abstract

To observe the effect of smoking habit on age-related serum lipid levels, we examined a large cohort of Japanese cross-sectionally and longitudinally. The participants included 103,648 Japanese men and women 17–94 years of age, who had received annual health examinations from 1989 to 2003. In cross-sectional analysis, total and LDL cholesterol levels of smokers were lower than those of nonsmokers up to an elderly age in men and up to middle age in women. Smoking was associated with decreased HDL cholesterol levels up to the 65–74 years age group in men and 55–64 years in women. The triglyceride levels were higher in smokers in both genders than those of nonsmokers below 55–64 years. In the longitudinal analysis, although smoking was associated with lower total and LDL cholesterol up to 60 years of age in women, beyond the sixties an inverted association was observed. The associations of smoking with lower LDL cholesterol levels in men and lower HDL cholesterol in both genders were fairly consistent at any given age. The increase of triglyceride levels in female smokers remained rather constant between 25 and 75 years, whereas the increase in triglyceride levels in male smokers was greater with older ages up to middle age. These results suggest that the effect of smoking on the serum lipid levels is dependent on age and gender.

© 2005 Published by Elsevier Ireland Ltd.

Keywords: Smoking; Total cholesterol; Triglyceride; HDL cholesterol; LDL cholesterol; Longitudinal study; Ageing

Although smoking is well recognized as a risk factor for coronary artery disease and stroke [1,2], the underlying mechanisms and factors responsible for this association are complex and only partially understood [3]. One possible mechanism for the effect of smoking on cardiovascular disease risk is the atherogenic impact of tobacco smoke on serum lipids and lipoproteins. Previous observations suggest that smokers exhibit elevations of triglycerides, total and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, as well as decreases of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol as compared with nonsmokers [4–6]. Most conclusions regarding these associations with smoking habit have been drawn from selected groups, including clinical trials or cross-sectional studies targeting adolescents, young adults, and adults. To our knowledge, no study has been done targeting the elderly.

We and other authors have demonstrated that serum lipid levels vary during the ageing process based on the longitudinal observations [7,8]. However, the effect of smoking habit on the age-related changes in serum lipid levels remains unknown, and to our knowledge, no study has examined the longitudinal changes in the smoking effect on serum lipid levels in individual across a broad age range over time.

In the present study, we examined the cross-sectional and longitudinal changes in serum lipid levels in a single cohort of individuals with or without smoking habit to observe the effect of the natural aging process on the effect of smoking on the age-related serum lipid levels.

1. Materials and methods

1.1. Study population

The study population was office workers and their families residing in Aichi Prefecture in the central region of Japan. The

* Corresponding author. Tel.: +81 52 744 2364; fax: +81 52 744 2371.
E-mail address: kuzuya@med.nagoya-u.ac.jp (M. Kuzuya).

subjects included 103,648 Japanese (65,789 men and 37,859 women) with an average age of 44.7 years in men and 43.3 years in women, who had received annual examinations at a health examination center in Japan between 1989 and 2003 (Table 1). A total of 2030 subjects who were receiving medication for hyperlipidemia had already been excluded. Our cohort included more males than females, since the number of male workers is greater than the number of female workers in Japan. About 57% of the cohort attended at least one follow-up examination. Average visits for the follow-up examinations were 3.1 times for men and 2.7 times for women.

1.2. Procedures and laboratory methods

The examinations included a questionnaire, a physical examination, an anthropometric measurement, and laboratory analysis of blood samples, all taken on the same day. The anthropometric measurements included height and body weight, which were measured while the subject was wearing light clothing without shoes. The body mass index (BMI) was calculated as weight/height² (kg/m²). Information on smoking status (current cigarette smokers or not) was also recorded using a self-administered questionnaire.

All serum samples were obtained following a 12–14 h fast. Serum was separated promptly, and all lipid analyses were conducted at the clinical laboratory in the health examination center. Serum total cholesterol and triglycerides were measured by using enzymatic methods. HDL cholesterol was measured after dextran sulfate–magnesium precipitation. No differences were seen in the sample collection, laboratory apparatus, or techniques used between 1989 and 2003. LDL cholesterol was estimated by using the method of Friedewald et al. [9].

1.3. Data analysis

The data were analyzed with the Statistical Analysis System (SAS), release 8.2. Smoking status and age-related

change of the serum lipids were quite different between men and women. Thus, the data were analyzed separately by gender. We previously demonstrated that there is a birth cohort effect on serum lipid levels based on a 10-year longitudinal analysis of the same cohort, which suggested that higher estimated total and LDL cholesterol levels were observed in younger birth cohorts than in older cohorts [7]. Average of total and LDL cholesterol levels increased with the year of the observation. Therefore, the cross-sectional data were adjusted for the year of the initial examination of each subject and BMI, and lipid levels were estimated for the examination in 1996 and at BMI = 22 (Table 3). The difference in serum lipid levels between smokers and nonsmokers was examined using Student's *t*-test in six age groups divided by decades ranging from less than 25–75 years and older.

Cross-sectional age-related changes in the lipid levels may represent cohort, period, and/or survivorship effects rather than a true aging effect. Longitudinal data analysis is necessary to examine the effect of smoking habit on true age-related changes of serum lipid levels. Longitudinal changes in serum lipid levels were analyzed by a mixed effect model [10,11], which is a type of statistical analysis commonly used for repeated measurements. It is applied using the SAS procedure PROC MIXED, typically using the REPEATED statement. Age-related changes of serum lipids were estimated by quadratic curve of age controlling for the observation year and BMI. Fixed effects for the observation year, BMI, age, age square, smoking status, smoking–age interaction, and smoking–age square interaction were included in the model, and random effect of subjects were also included in the model. Responses from points close in time are usually more highly correlated with each other than responses from points far apart in time. Therefore, special methods of analysis are usually needed to accommodate the correlation structure of the repeated measurements. This autoregression was controlled using the autoregressive covariance–structure in the mixed effect model. The least square means for serum lipid values at every age were determined in smokers and nonsmokers. The differences of the lipid levels between smokers and nonsmok-

Table 1
Characteristics of participants

	Men	Women
Number of subjects	65,789	37,859
Total no. of measurements for 14 years	204,064	103,244
No. of measurements per subject for 14 years, mean (S.D.)	3.1 (2.9)	2.7 (2.5)
Age (year), mean (S.D.)	44.7 (9.3)	43.3 (9.4)
Age range (year)	14–94	17–85
Height (cm) at initial measurement, mean (S.D.)	168.5 (6.0)	156.0 (5.4)
Body weight (kg) at initial measurement, mean (S.D.)	65.6 (9.3)	52.4 (7.3)
BMI (kg/m ²) at initial measurement, mean (S.D.)	23.1 (2.8)	21.6 (2.9)
Smoker (%) at initial examination	53.4	11.8
Serum lipid levels at initial measurement		
Total cholesterol (mM), mean (S.D.)	5.15 (0.90)	5.14 (0.94)
LDL cholesterol (mM), mean (S.D.)	3.02 (0.81)	2.94 (0.85)
HDL cholesterol (mM), mean (S.D.)	1.42 (0.34)	1.75 (0.37)
Triglyceride (mM), mean (S.D.)	1.60 (1.16)	0.98 (0.56)

Table 2
Characteristics of participants for longitudinal analysis

	Men	Women
Number of subjects	61,150	37,024
Total no. of measurements for 14 years	204,064	103,244
No. of measurements per subject for 14 years, mean (S.D.)	2.9 (2.8)	2.7 (2.5)
Age (year), mean (S.D.)	44.7 (9.3)	43.4 (9.4)
Age range (year)	14–94	17–85
Follow-up periods (year), mean (S.D.)	2.9 (3.9)	2.8 (3.8)
Height (cm) at initial measurement, mean (S.D.)	168.5 (6.0)	156.0 (5.4)
Body weight (kg) at initial measurement, mean (S.D.)	65.6 (9.3)	52.4 (7.3)
BMI (kg/m ²) at initial measurement, mean (S.D.)	23.1 (2.9)	21.6 (2.9)
Smoker (%) at initial examination	51.5	10.6
Serum lipid levels at initial measurement		
Total cholesterol (mM), mean (S.D.)	5.15 (0.90)	5.14 (0.94)
LDL cholesterol (mM), mean (S.D.)	3.03 (0.81)	2.95 (0.85)
HDL cholesterol (mM), mean (S.D.)	1.42 (0.34)	1.75 (0.37)
Triglyceride (mM), mean (S.D.)	1.60 (1.17)	0.98 (0.56)

ers at each age were obtained by the differences of estimated lipid levels based on the longitudinal analysis using a mixed effect model between smokers and nonsmokers at each age. In the longitudinal analysis, subjects who reported a non-smoking status at least once during the repeated examinations over a 14-year period were excluded from the smoker group. In addition, subjects who reported current smoking status during at least one point of the repeated examinations were excluded from the nonsmoker group. As a result, all subjects who changed smoking habit as noted during the repeated measurements (4639 males and 835 females) were excluded from the longitudinal analysis. The characteristics of participants for the longitudinal analysis are summarized in Table 2.

2. Results

2.1. Cross-sectional analysis

Fig. 1 shows the smoking rate of the participants between 1989 and 2003. At the initial examination, the rate of smoking in men and women was 53.4 and 11.8%, respectively, which is similar to rates shown in a national survey. The rate of smoking decreased during the periods examined which is consistent with the observation of others [12].

Fig. 2 shows the age-specific means and 3-year moving average of serum lipid levels at initial measurement of each subject of men and women with or without smoking habit from 1989 through 2003 before including the effect of BMI and the time of examination. The age-related changes of serum lipid levels of both male and female smokers were similar to those of nonsmokers. In men, serum total cholesterol level gradually increased from 20–29 years up to 50–59 years, and no further increase was observed after 50–59 years. In women, serum total cholesterol level dramatically increased from 20–29 years up to 60–69 years and then subsequently decreased. These age-related changes were similar in LDL cholesterol levels in men and women. HDL cholesterol levels were rather constant up to 70–79 years in men. In women, HDL cholesterol levels were lower with increasing age. Serum triglyceride levels increased up to 40–49 years, followed by a decline above 50–59 years in men, whereas triglyceride levels in women increased up to 60–69 years and then decreased at 70–79 years.

Total and LDL cholesterol levels of smokers were somewhat lower than those of nonsmokers above middle age in men, but no obvious differences were observed between smokers and nonsmokers in women (Fig. 2). In HDL cholesterol and triglyceride, much lower and higher levels were observed, respectively, in smokers compared with those of nonsmokers at all ages of men and women (Fig. 2).

We previously demonstrated that there was a birth cohort effect on serum lipid levels in this large Japanese cohort [7]. BMI is also known to influence the serum lipid levels [13,14]. Therefore, the cross-sectional data of serum lipid levels at

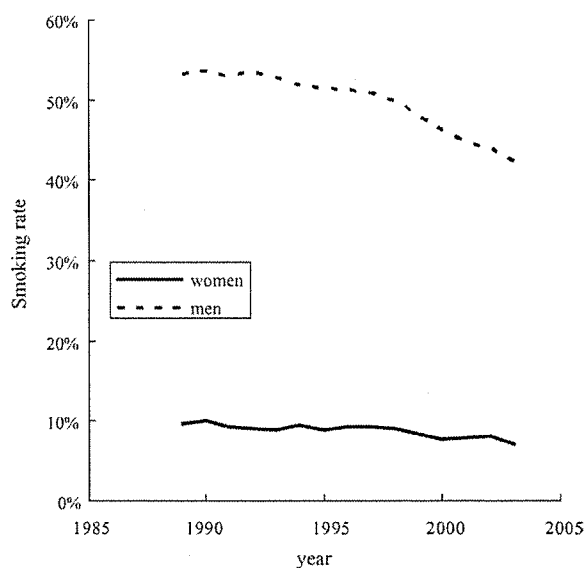


Fig. 1. Trends in smoking rate.

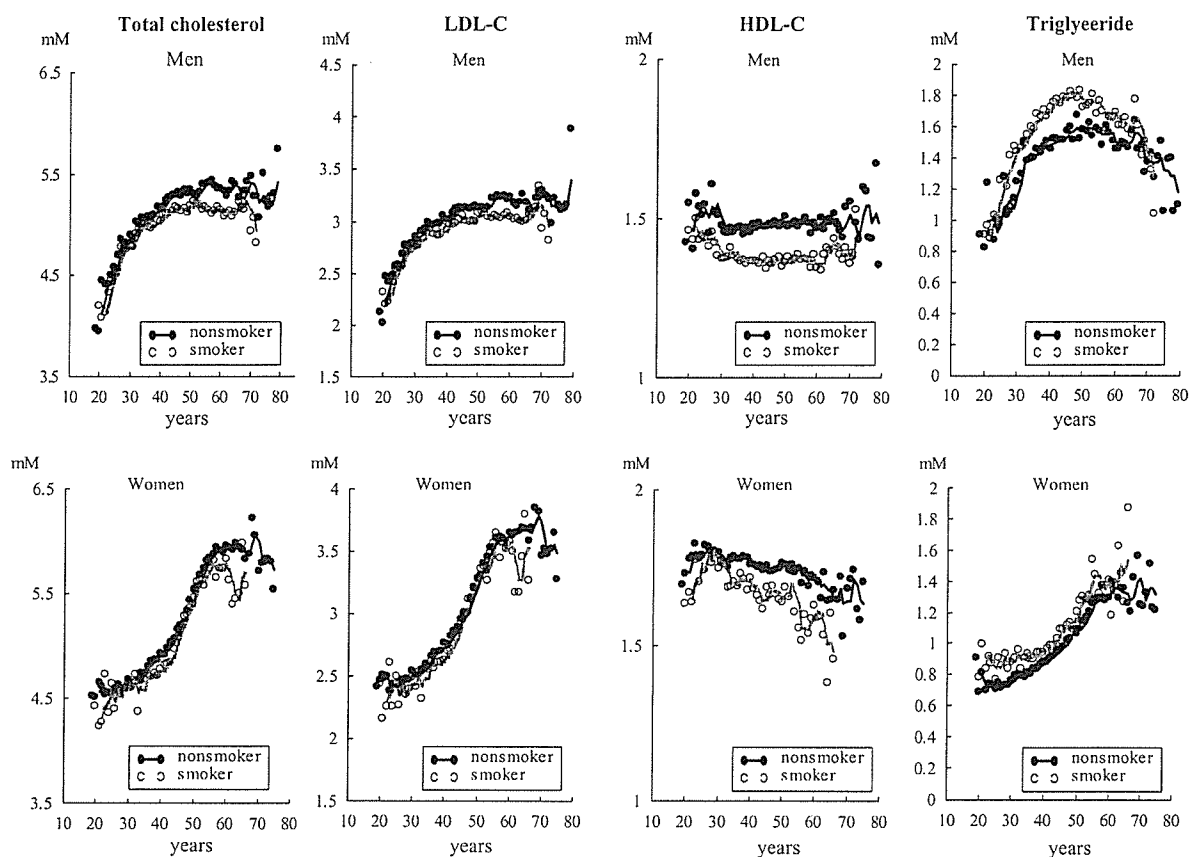


Fig. 2. Effect of aging on serum lipid levels in cross-sectional analysis. The age-specific means of serum lipid levels and a 3-year moving average of serum lipid levels are shown in smokers and nonsmokers at the initial examination.

initial examination of each subject from 1989 through 2003 were adjusted for the year of the individual examination and BMI. Mean values of serum lipid estimates for the examination in 1996 and at BMI=22 are shown by age group and gender with or without smoking habit in Table 3. Significant differences existed in lipid levels between smokers and nonsmokers. Total and LDL cholesterol in male smokers were lower than those of nonsmokers from 25 to 34 years up to elderly age, while in women the effect of smoking on the total and LDL cholesterol lowering was observed from 35–44 years through 55–64 years and from 25–34 through 35–44 years, respectively. Smoking was associated with decreased HDL cholesterol levels between 25–34 years and 65–74 years in men, and from young adulthood up to 55–64 years in women. The triglyceride levels were higher in male and female smokers than those of nonsmokers below 55–64 years. However, after 65 years no difference in triglyceride levels was observed between male and female smokers and nonsmokers.

2.2. Longitudinal analysis

The serum lipid levels of smokers and nonsmokers from age 30 through age 70 at 10-year intervals were estimated for

each age using the least square means method in the mixed effects model. These values were adjusted for the examination year in 1996 and BMI=22. As shown in Table 4, male smokers exhibited lower total and LDL cholesterol levels than those of nonsmoker controls from age 30 through age 70. In women, a similar tendency toward lower total and LDL cholesterol levels in smokers was estimated at 40, 50, and 60 years, and 40 and 50 years, respectively. Both male and female smokers had lower HDL cholesterol levels at any of the 10-year intervals examined. In contrast, higher levels of triglyceride were estimated in smokers of both genders from age 30 to 70 years compared with those of nonsmokers.

Fig. 3 demonstrated the difference of estimated lipid levels (the lipid levels of smokers–those of nonsmokers) between current smokers and nonsmokers at individual age from 25 through 75 years based on the longitudinal analysis. The estimates show that the effect of smoking on the decrease in total cholesterol levels is apparent from 30 up to 65 years in females, with a peak at 45 years old. However, beyond the sixth decades of life the effect of smoking on total cholesterol levels was inverted, showing higher cholesterol concentrations in female smokers than those of nonsmokers. In contrast, the smoking effect on male total cholesterol levels is rather consistent at any given age, although the decrement of

Table 3
The cross-sectional data of serum lipid levels at initial examination of each subject from 1989 through 2003

Age groups (years)	<25		25–34		35–44		45–54		55–64		65–74		75≤	
	Nonsmoker	Smoker	Nonsmoker	Smoker	Nonsmoker	Smoker	Nonsmoker	Smoker	Nonsmoker	Smoker	Nonsmoker	Smoker	Nonsmoker	Smoker
Male														
Number of subjects	154	229	3212	4119	11684	15293	9630	10704	5177	4363	739	366	94	24
Age (year)	21.9 (2.2)	22.5 (1.6)	31.4 (2.4)	31.4 (2.5)	39.4 (2.9)	39.4 (2.9)	49.3 (2.9)	49.0 (2.9)	58.4 (2.6)	58.1 (2.5)	67.7 (2.6)	67.4 (2.4)	78.1 (3.6)	77.8 (3.0)
Total cholesterol (mM)	4.38 (0.81)	4.29 (0.71)	4.95 (0.87)*	4.87 (0.89)*	5.16 (0.89)†	5.05 (0.90)†	5.32 (0.88)†	5.17 (0.90)†	5.38 (0.89)†	5.15 (0.88)†	5.33 (0.82)*	5.13 (0.87)*	5.57 (0.91)*	4.65 (1.04)*
LDL-cholesterol (mM)	2.44 (0.73)	2.39 (0.66)	2.88 (0.77)*	2.82 (0.79)*	3.03 (0.79)†	2.94 (0.81)†	3.14 (0.78)†	3.04 (0.83)†	3.22 (0.80)†	3.05 (0.81)†	3.18 (0.74)	3.06 (0.85)	3.19 (0.89)*	2.63 (0.77)*
HDL-cholesterol (mM)	1.51 (0.29)	1.45 (0.30)	1.48 (0.32)†	1.39 (0.32)†	1.47 (0.34)†	1.37 (0.32)†	1.49 (0.35)†	1.37 (0.33)†	1.48 (0.36)†	1.37 (0.35)†	1.49 (0.37)†	1.41 (0.39)†	1.50 (0.36)	1.43 (0.35)
Triglyceride (mM)	0.97 (0.51)	0.99 (0.49)	1.31 (0.97)†	1.49 (1.11)†	1.48 (1.03)†	1.71 (1.27)†	1.58 (1.13)†	1.78 (1.29)†	1.52 (1.01)†	1.67 (1.14)†	1.49 (0.98)	1.52 (0.95)	1.26 (0.60)	1.29 (0.60)
Female														
Number of subjects	499	131	4579	750	13803	1916	10172	1206	3802	403	501	45	49	4
Age (year)	22.5 (1.5)	22.2 (1.5)	30.9 (2.5)	30.6 (2.7)	39.3 (2.9)	39.3 (2.9)	49.1 (2.9)	48.8 (2.8)	58.0 (2.6)	58.0 (2.6)	67.9 (2.7)	67.7 (2.6)	77.9 (2.8)	76.5 (2.4)
Total cholesterol (mM)	4.57 (0.75)	4.43 (0.83)	4.66 (0.77)	4.59 (0.78)	4.90 (0.80)	4.77 (0.79)†	5.44 (0.92)	5.37 (0.93)*	5.90 (0.93)	5.72 (0.90)*	5.91 (0.94)	5.95 (1.05)	5.71 (0.89)	5.91 (1.60)
LDL-cholesterol (mM)	2.44 (0.66)	2.34 (0.77)	2.53 (0.67)	2.45 (0.70)*	2.73 (0.72)	2.66 (0.74)*	3.21 (0.84)	3.17 (0.87)	3.60 (0.85)	3.53 (0.87)	3.65 (0.85)	3.73 (0.92)	3.39 (0.73)	3.79 (1.59)
HDL-cholesterol (mM)	1.78 (0.32)	1.70 (0.32)*	1.78 (0.35)	1.74 (0.37)*	1.77 (0.36)	1.68 (0.37)†	1.75 (0.39)	1.67 (0.38)†	1.71 (0.41)	1.56 (0.38)†	1.66 (0.40)	1.54 (0.29)	1.75 (0.41)	1.33 (0.25)
Triglyceride (mM)	0.74 (0.34)	0.90 (0.65)*	0.77 (0.40)	0.89 (0.48)†	0.87 (0.43)†	0.95 (0.49)†	1.07 (0.60)	1.17 (0.65)†	1.30 (0.73)	1.42 (0.75)*	1.33 (0.67)	1.49 (0.65)	1.25 (0.71)	1.74 (0.62)

Data were adjusted for BMI, and year of initial examination, and expressed at BMI = 22; values are mean (S.D.).

* $p < 0.05$ (nonsmoker vs. smoker).

† $p < 0.0001$ (nonsmoker vs. smoker).

the estimated total cholesterol for smokers is larger with age. The pattern of the difference of the estimated LDL cholesterol between smokers and nonsmokers was similar to the pattern for total cholesterol. The HDL cholesterol value declines constantly in smokers at all ages in both genders. The increase of the estimated triglyceride levels in female smokers is constant between 25 and 75 years, although there is a U shape with the bottom between 40 and 50 years. In males, the effect of smoking on the increase in triglyceride level was stronger with age up to middle age, with the peak between 45 and 50 years. Subsequently the effect decreased with age, and no difference of triglyceride levels was illustrated beyond 70 years.

3. Discussion

There has been debate as to whether the difference in serum lipid levels between smokers and nonsmokers is due to smoking itself or whether other confounding lifestyle factors, e.g., body weight, alcohol consumption, and diet, have a dominant influence. There is now evidence to suggest a causal relationship between smoking and serum lipid concentrations.

The meta-analysis of 54 published studies by Craig et al. shows an increase in plasma concentrations of total cholesterol (3%), triglyceride (9.1%), and LDL cholesterol (1.7%) and a reduction in the concentrations of HDL cholesterol (5.7%) in smokers as compared with nonsmokers [4]. However, as the authors described in the paper, in most of the previous studies lipid levels were not adjusted for age or BMI. Additionally, most studies have had only adolescent, young adult, or middle-aged subjects. To our knowledge no data were available to see the effect of smoking habit on the serum lipid levels in the elderly as well as age-related changes in various lipid levels in a large cohort.

In the present study, we demonstrated that the influence of smoking habit on serum lipid levels is dependent on the subject age based on the cross-sectional as well as longitudinal observation. Based on cross-sectional observation, we showed that there were no significant differences in serum lipid levels between smokers and nonsmokers in young adults (<25 years) in men and women except for HDL cholesterol and triglyceride in women. In addition, we observed that the effect of smoking on the total and LDL cholesterol lowering and the enhancing influence of smoking on triglyceride levels were not detected in the female elderly, although in male smokers, the total and LDL cholesterol levels were higher even at 75 years and older than those of nonsmokers. The result suggests that the effect of smoking on serum lipid levels is dependent on age.

We showed that the total and LDL cholesterol levels in female and male smokers are lower than those of nonsmokers at least in middle age, which is inconsistent with the most of the earlier observations that serum cholesterol concentrations were higher in smokers [4]. In the meta-analysis

Table 4
The estimated serum lipid levels of smokers and nonsmokers from age of 30 years through 70 years at 10 years intervals

Age groups (years)	30		40		50		60		70	
	Nonsmokers	Smokers	Nonsmokers	Smokers	Nonsmokers	Smokers	Nonsmokers	Smokers	Nonsmokers	Smokers
Male										
Total cholesterol (mM)										
Mean	4.83	4.76	5.10	5.02	5.25	5.14	5.28	5.14	5.19	5.00
95%CI	4.80–4.85	4.74–4.78 [†]	5.09–5.11	5.01–5.03 [†]	5.24–5.26	5.13–5.15 [†]	5.26–5.29	5.12–5.15 [†]	5.16–5.22	4.96–5.04 [†]
LDL-cholesterol (mM)										
Mean	2.78	2.73	2.98	2.91	3.10	3.02	3.14	3.04	3.10	2.99
95%CI	2.76–2.80	2.71–2.75 [*]	2.97–2.99	2.90–2.92 [†]	3.09–3.11	3.01–3.03 [†]	3.13–3.15	3.02–3.06 [†]	3.07–3.13	2.95–3.03 [†]
HDL-cholesterol (mM)										
Mean	1.51	1.43	1.53	1.41	1.54	1.40	1.54	1.40	1.52	1.40
95%CI	1.50–1.52	1.42–1.44 [†]	1.53–1.54	1.41–1.42 [†]	1.54–1.54	1.40–1.41 [†]	1.53–1.54	1.39–1.41 [†]	1.51–1.53	1.39–1.42 [†]
Triglyceride (mM)										
Mean	1.19	1.35	1.32	1.60	1.38	1.68	1.36	1.60	1.26	1.34
95%CI	1.16–1.22	1.32–1.38 [†]	1.31–1.34	1.59–1.62 [†]	1.36–1.39	1.67–1.70 [†]	1.34–1.38	1.58–1.62 [†]	1.22–1.30	1.29–1.40 [*]
Female										
Total cholesterol (mM)										
Mean	4.63	4.60	5.06	4.96	5.47	5.35	5.86	5.79	6.23	6.28
95%CI	4.61–4.65	4.56–4.65	5.05–5.07	4.93–4.98 [†]	5.46–5.48	5.32–5.38 [†]	5.85–5.88	5.74–5.85 [*]	6.20–6.27	6.15–6.40
LDL-cholesterol (mM)										
Mean	2.53	2.51	2.88	2.82	3.23	3.16	3.56	3.54	3.88	3.96
95%CI	2.51–2.54	2.47–2.55	2.88–2.89	2.79–2.84 [†]	3.22–3.24	3.13–3.19 [†]	3.55–3.58	3.49–3.59	3.85–3.92	3.85–4.08
HDL-cholesterol (mM)										
Mean	1.72	1.66	1.75	1.67	1.76	1.65	1.75	1.61	1.71	1.55
95%CI	1.71–1.73	1.64–1.68 [†]	1.75–1.76	1.65–1.68 [†]	1.76–1.77	1.64–1.67 [†]	1.74–1.75	1.59–1.64 [†]	1.69–1.72	1.50–1.61 [†]
Triglyceride (mM)										
Mean	0.83	0.97	0.93	1.04	1.06	1.19	1.22	1.41	1.42	1.70
95%CI	0.82–0.84	0.94–1.00 [†]	0.92–0.93	1.03–1.06 [†]	1.05–1.06	1.17–1.21 [†]	1.21–1.23	1.37–1.44 [†]	1.40–1.44	1.62–1.78 [†]

The values were estimated for each age using the least square means methods in the mixed effects model, and were adjusted for the examination year in 1996 and BMI = 22.

* $p < 0.05$ (nonsmoker vs. smoker).

[†] $p < 0.0001$ (nonsmoker vs. smoker).

from Craig et al. [4], serum cholesterol concentrations were higher in smokers in all (22 studies) but one study. In addition, LDL cholesterol levels were higher in the smoking group by 1.7% from six studies compared with nonsmokers. Although the reason for this discrepancy of the effect of smoking in total and LDL cholesterol is not clear, some ethnic differences including dietary habits, physical activities, or life style as well as differences in public health awareness may have contributed to the inconsistency in observations between us and others. In fact, Halfon et al. found smoking to be associated positively with LDL cholesterol in males of European, but not of African descent [15]. Freedman et al. also reported in their longitudinal observation of early adulthood that although white male and female smokers had a larger increase in LDL cholesterol compared with nonsmokers, in black females smoking was inversely associated with LDL cholesterol [6].

We demonstrated in cross-sectional observation that HDL cholesterol levels were lower and triglyceride levels were higher in female as well as male smokers than in nonsmokers at most of the age groups examined, which was in agreement with other published results [4].

In longitudinal study, we observed apparent differences of smoking effect on serum lipid levels with age, except for HDL cholesterol levels, in which the effect of smoking is rather constant with age. The effect of smoking on the estimated total and LDL cholesterol in both genders is similar to the cross-sectional observation that total and LDL cholesterol decreased in male and female smoker up to elderly age and up to middle age, respectively. However, as shown in Fig. 3, the differences of the estimates of total and LDL cholesterol levels between smokers and nonsmokers based on the longitudinal observation suggest that there is an age effect on the influence of smoking on serum cholesterol concentrations. In addition, this analysis illustrated a gender difference with regard to this effect. In men, smoking is associated with lower total and LDL cholesterol at any given age, although there is an age effect in that the difference becomes larger with age. In women, the effect of smoking is not constant; an inverted influence on total and LDL cholesterol is detected, as in women younger than 60 years, the smoking is associated with lower cholesterol, but after 65 years smoking is associated with higher cholesterol levels. The reason for this remains unknown, although the life style changes or hor-

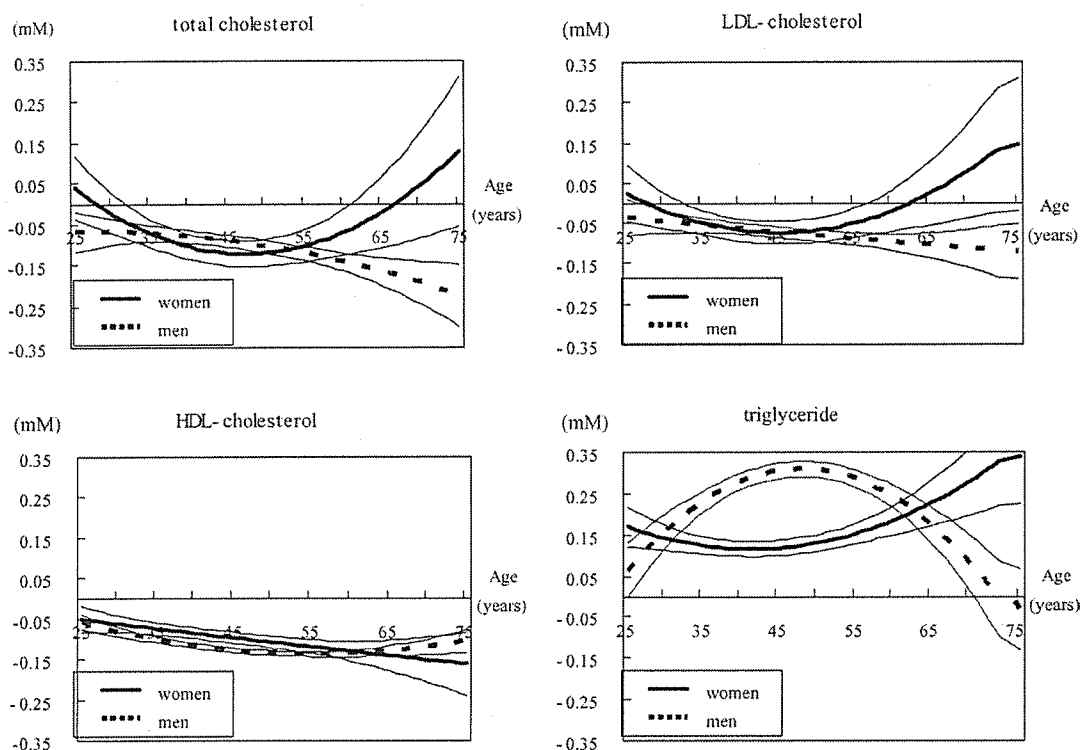


Fig. 3. The difference of estimated lipid levels (the lipid levels of smoker—those of nonsmokers) between current smokers and nonsmokers at individual age from 25 years through 75 years based on the longitudinal analysis. The curves show the average of the difference of estimated lipid levels based on the longitudinal analysis of mixed effect model between smokers and nonsmokers at each age. Thin curves indicate 95% CI.

monal changes in females after menopause might be involved in this inverted effect of smoking.

The effect of smoking on triglyceride levels also exhibits dynamic changes with age and gender difference. Based on longitudinal observation, smoking is associated with higher triglyceride levels at any age examined in both genders. In men, the strongest difference in triglyceride levels between smokers and nonsmokers is seen in middle age, and in women the stronger difference is seen after middle age. The reason for this gender difference and age-dependent effect of smoking on triglyceride levels remains unknown.

It seems that plasma enzymes involved in the metabolism of triglycerides and HDL cholesterol are potentially affected by smoking. However, there are conflicting observations. Some laboratories demonstrated that hepatic lipase is increased in smokers [16], and others demonstrated no difference between smokers and nonsmokers [17], or decreased hepatic lipase in smokers [18]. The hepatic lipase has been shown to be activated in smokers, and lectin:cholesterol acyl transferase activity has been shown to be unchanged [19] or decreased [17] compared with nonsmokers. Plasma cholesterol ester transfer protein activity has been shown to be marginally decreased in smokers in one study [17] and increased in another [19]. Plasma post-heparin lipoprotein lipase activity has been shown not to differ between smokers and nonsmokers in some studies [18,20] and to be increased in smokers in another study [17]. The reasons for these con-

flicting results on the effect of smoking on plasma enzymes regulating serum lipids and lipoproteins levels are not clear, but it is possible that the effect of smoking on these enzymes is dependent on the gender, age, genetic background, or ethnicity of the subjects.

It should be noted that some selection bias such as healthy worker bias may exist in our study, since most of the subjects were healthy office workers. In addition, the subjects may be aware of their lipid levels, since they had received annual examinations at a health examination center. There is another limitation of this study. Previous observations suggest that the effect of smoking on serum lipid levels is dose-dependent [4,6]. In this study, the data of smoking level in individuals were not available. In addition, alcohol consumption has an effect on serum lipid levels [21]. However, in the present study, the serum lipid levels were not adjusted to account for variations of alcohol consumption.

In the present study, we observed that the effect of smoking on serum lipid levels is age-dependent and that there is a gender difference based on the cross-sectional as well as longitudinal analysis. In men, smoking is associated with lower total and LDL cholesterol at any given age between 25 and 75 years. In women younger than 60 years, smoking is associated with lower cholesterol, but after 60–65 years smoking is associated with higher cholesterol levels. HDL cholesterol levels were lower in male and female smokers than in nonsmokers at most of the age groups examined. Smoking is

associated with higher triglyceride levels in any age examined in both genders except in males above 70 years. In men, the greatest difference in triglyceride levels between smokers and nonsmokers is seen in middle age, and in women, the greatest difference is seen after middle age.

Acknowledgments

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

References

- [1] Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987;317:1303–9.
- [2] Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316:1043–7.
- [3] Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731–7.
- [4] Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989;298:784–8.
- [5] Freeman DJ, Caslake MJ, Griffin BA, et al. The effect of smoking on post-heparin lipoprotein and hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein and lecithin:cholesterol acyl transferase activities in human plasma. *Eur J Clin Invest* 1998;28:584–91.
- [6] Freedman DS, Srinivasan SR, Shear CL, et al. Cigarette smoking initiation and longitudinal changes in serum lipids and lipoproteins in early adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:207–19.
- [7] Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, et al. Changes in serum lipid levels during a 10 year period in a large Japanese population. A cross-sectional and longitudinal study. *Atherosclerosis* 2002;163:313–20.
- [8] Porkka KV, Raitakari OT, Leino A, et al. Trends in serum lipid levels during 1980–1992 in children and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Am J Epidemiol* 1997;146:64–77.
- [9] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
- [10] Ward MM, Leigh JP. Pooled time series regression analysis in longitudinal studies. *J Clin Epidemiol* 1993;46:645–59.
- [11] Littell RC, Milliken GA, Stroup WW, Wolfinger RD. SAS System for Mixed Models. Cary, NC: SAS Institute Inc.; 1996 [1989 printing; Chapter 3].
- [12] Hata Y, Nakajima K. Life-style and serum lipids and lipoproteins. *J Atheroscler Thromb* 2000;7:177–97.
- [13] Wilsaard T, Arnesen E. Change in serum lipids and body mass index by age, sex, and smoking status: The Tromsø Study 1986–1995. *Ann Epidemiol* 2004;14:265–73.
- [14] Wilson PW, Anderson KM, Harris T, et al. Determinants of change in total cholesterol and HDL-C with age: The Framingham Study. *J Gerontol* 1994;49:M252–7.
- [15] Halfon ST, Green MS, Heiss G. Smoking status and lipid levels in adults of different ethnic origins: The Jerusalem Lipid Research Clinic Program. *Int J Epidemiol* 1984;13:177–83.
- [16] Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, et al. Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in Type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2001;156:373–8.
- [17] Freeman DJ, Griffin BA, Murray E, et al. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest* 1993;23:630–40.
- [18] Zaratin AC, Quintao EC, Sposito AC, et al. Smoking prevents the intravascular remodeling of high-density lipoprotein particles: implications for reverse cholesterol transport. *Metabolism* 2004;53:858–62.
- [19] Dullaart RP, Hoogenberg K, Dikkeschei BD, van Tol A. Higher plasma lipid transfer protein activities and unfavorable lipoprotein changes in cigarette-smoking men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1581–5.
- [20] Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, Smith U. The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis* 1997;129:79–88.
- [21] Gordon T, Doyle JT. Alcohol consumption and its relationship to smoking, weight, blood pressure and blood lipids. The Albany Study. *Arch Intern Med* 1986;146:262–5.



高齢者の抑うつ のしくみを探る

長期縦断疫学研究の結果から

程度の差こそあれ、老化は誰にでも平等に訪れるものだ。ふだんはさほど気にならないのに、ふとしたときに“年齢”を感じたり…。いったい年をとるとはどういうことなのだろう。愛知県大府市の国立長寿医療センター研究所では、地域住民約2,300名を対象とした大規模疫学試験が行われている。長期にわたって縦断的に調査することで、老化の進行過程、老化要因、老年病の発症要因などを解き明かし、老年病の予防につなげる試みだ。

開始から約10年を経て、多くのデータが蓄積し、そこからさまざまな論文や学会発表などの成果があがっている。今回はとくに社会的な損失が大きいといわれる「高齢者の抑うつ」に影響を及ぼす要因について、疫学研究部 長期縦断疫学研究室の安藤富士子室長にお話をうかがった。



安藤 富士子 (あんどう ふじこ)
国立長寿医療センター研究所 疫学研究部
長期縦断疫学研究室長

1989年名古屋大学大学院医学研究科修了。1996年より現職。

長期縦断研究で調べること、 わかること

老 化や老年病にはどのような要因が影響しているのだろうか。それを解き明かすのが、長期縦断疫学研究室を中心に行われている「老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」だ。

縦断研究ではある特定の集団を同じ精度、同じ検査で追跡調査して変化を読みとっていく。他人と自分との違いをみるような横断的な調査と異なり、短期間では差が出にくいいため、長期にわたるコンスタントな調査・観察が必要となる。

NILS-LSAでは、研究所の周辺地域(大府市および東浦町)に住む40~79歳の住民約2,300名を無作為抽出し、その1人1人について、心身の状態、遺伝的背景、人間関係、栄養状態、運動能力など多岐にわたって細かい検査を行う。各項目はそれぞれの領域の専門家が担当し、数人の被験者の検査に20~30人であたっている。1日に6~7人を検査して、年間約1,100~1,200人。約2年で被験者全員が一巡する形となり、1997年の第1次調査開始以来、2006年7月には第5次調査が開始されている。

10年間にわたる調査データの蓄積に

よって、少しずつ老化のしくみが解き明かされてきたが、ここでは高齢者の抑うつについて紹介していこう。

n-3系脂肪酸摂取が 高齢者の抑うつ予防に効果あり

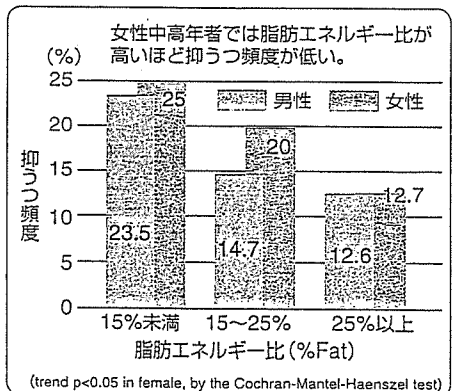
日 本人の死亡原因として、がん、心疾患、脳血管障害が上位を占めていることはよく知られているところだが、これらの疾病が社会全体に与える負担の大きさはどうなのだろう。主要な疾患を「障害調整生存年 (DALY)*」という尺度を用いて比較したところ、うつ病はがんに次いで高い値を示したという〔健康日本21 障害調整生存年でみた主要疾患(1993)〕。

「抑うつというのはさまざまな要因が背景にあります。生活習慣病や日常生活動作(ADL)の低下などの身体的要因もその1つですし、上司に叱られてばかりいるなどという社会的要因、親しい人との死別体験などの心理的要因なども抑うつに関連しています。これらのほかに、栄養状態も抑うつに関連あるのではないかとということで、NILS-LSAでも調べてみることにしたのです。」

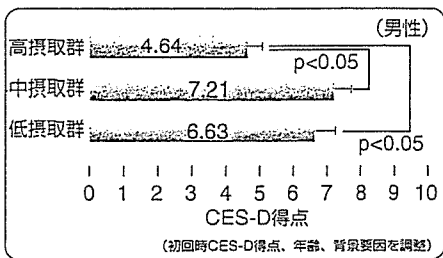
まず、脂肪エネルギー比**25%以上、15~25%、15%未満の3群に分けて抑うつの頻度を調査した。すると、摂取

*障害による損失生存年数+早死による損失生存年数。
障害発生数と死亡数、障害発生または死亡の年齢、障害罹患期間、障害の重さによって規定される。
**総摂取エネルギーに占める脂肪からのエネルギーの割合。

●図1 脂肪エネルギー比と抑うつ頻度



●図2 魚類脂肪摂取量別の2年後の抑うつ得点



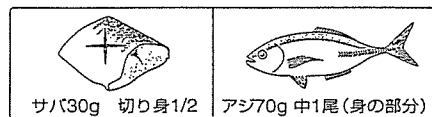
CES-D：米国国立精神保健研究所疫学的抑うつ尺度

比率が高い人ほど、抑うつの頻度が低いことがわかった(図1)。

そこで、第1次調査での抑うつ度を考慮に入れ、2年後の第2次調査で抑うつの程度をみたところ、魚類由来のn-3系脂肪酸の摂取量の多い人は、2年後の抑うつ得点が低いという結果が得られた(図2)。

「従来の横断的な調査では、食べていないから抑うつになったのか、抑うつだから食べないのかがはっきりしませんでした。縦断研究の結果、明らかにn-3系脂肪酸が2年後抑うつに影響していることがわかったのです」。つまり、n-3系脂肪酸を多く摂取すれば、抑うつを防ぐ効果があるということだ。

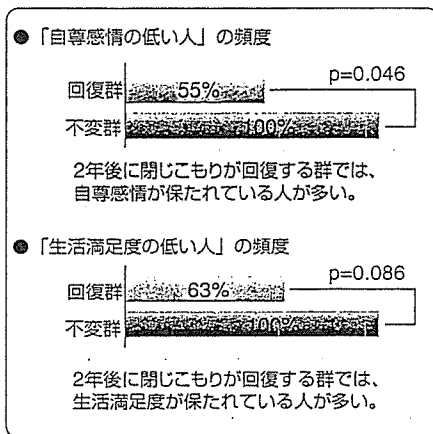
抑うつ予防のためのn-3系脂肪酸摂取の目安としては、1日あたり4.8g、これはサバなら30g、アジなら70gに相当する量だ。



また、コレステロール摂取量と抑うつとの関係においても、摂取量が少ない人ほど抑うつ頻度が高いという結果が得られた。

健康日本21では、動脈硬化予防の観点から脂肪エネルギー比の目標値を25%以下と定めている。しかし、この値は中年期までの人を対象としたものだ。これを高齢者にまで応用してよいものだろうか。安藤先生は調査結果から「動脈硬化だけではなく、心身の健康を考える必要があるのでは? もともと

●図3 閉じこもりからの回復と自尊感情、生活満足度との関係



と総摂取エネルギーの少ない高齢者で無条件に脂肪摂取を制限することは考えもの」と言う。

情緒的なサポートと自尊感情の保持が重要

一方、従来抑うつの主要原因とされてきた社会的要因、心理的要因についてはNILS-LSAで何がわかったのだろうか。

NILS-LSAでは、抑うつの原因の1つとして「ストレス体験の有無」を調査している。過去2年間に、家族との死別、金銭的なトラブルなどのストレス体験があった人は抑うつ頻度が高いという結果が得られた。また、ストレス体験があっても家族からの「情緒的サポート」を受けられた人では抑うつ頻度が低かったが、「否定的(ネガティブ)サポート」を受けた人では、サポートがない人よりもむしろ抑うつ頻度が上がってしまうという結果が得られた。

また、抑うつにみられる傾向として

「閉じこもり」が挙げられるが、NILS-LSAの調査結果では、閉じこもりからの回復群と不変群では抑うつ頻度に差が認められなかったものの、自尊感情や生活満足度が保たれていた人では、閉じこもりから回復しやすいことがわかった(図3)。

これらの結果から、安藤先生は「抑うつを防ぐためには、心理的社会的なストレス経験時に、家族や親しい人からポジティブなサポートをもらうことが大切です。ポジティブなサポートをもらうというのは、一方通行のものではなくて、“お互いさま”ですよ。ですからそのような人間関係を築いておくこと。また、自身が抑うつにならないためには、今の仕事や肩書きなどにあぐらをかかず、“名刺”が出せなくなったときの自己評価がきちんとできるようにしておくことも重要です」と指摘する。

疫学研究は疾患の要因を探るだけのものではなく、その疾患を予防し、治療する手だてを解き明かしていくものだ。NILS-LSAで得られたデータは高齢者にだけ恩恵をもたらすものではない。人生のより早い段階から、負担をかけずに確実に疾患を予防していく“効率的な”方法が見いだされつつあるのだ。

今回紹介したのは研究結果のほんの一端にすぎないが、今後、研究が進められていけば、近い将来には、その人その人に合う疾病の予防法が確立され、すべての人が健康に長寿を全うすることができるようになるかもしれない。

アンチエイジング TREND

●研究施設で年間を通して実施している、老化を対象とした大規模縦断疫学調査は、世界でも米国国立老化研究所(NIA)でのポルティモア加齢研究など数えるほどしかない。わが国においても国立長寿医療センター研究所疫学研究部に長期縦断疫学研究室が設置されたことを契機に、NIAに劣らない縦断研究が開始された。ポルティモア研究の対象者がNIAの退職者が中心で、博士号を持つ人が多いという偏りがあるのに対し、NILS-LSAの対象者は地域住民から無作為抽出され、平均的な日本人がまんべんなく集められている。このためNILS-LSAで得られた結果は日本を代表するものと言ってよい。

特集 増える超高齢者への医療

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

J I M

第16巻 第2号 別刷
2006年2月15日 発行

医学書院

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

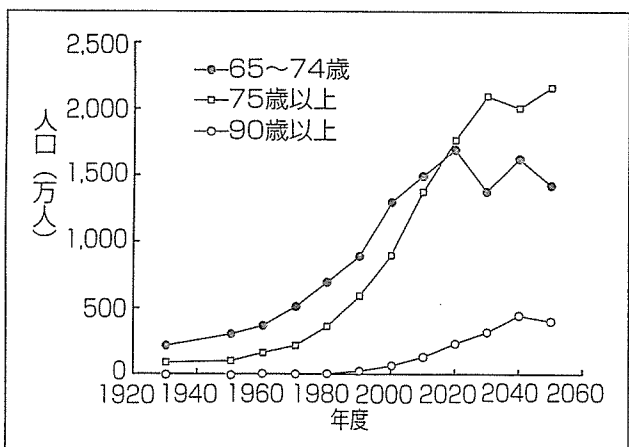


図1 前期高齢者・後期高齢者・超高齢者の将来推計人口
(国立社会保障・人口問題研究所「日本人の将来推計人口」平成14年1月推計による)