

- 63 : 1709, 2006.
- 24) Morris MC, et al : Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arc Neurol*, 59 : 1125-1132, 2002.
- 25) Ortega RM : Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr*, 66(4) : 803-809, 1997.
- 26) 福川康之ほか : 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(1) : 243, 2006.
- 27) 安藤富士子ほか : 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—. *日本老年医学会雑誌*, 43(S) : 134, 2006.
- 28) Kalmijn S, et al : Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*, 42 : 776-782, 1997.
- 29) Anttila T, et al : Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age : a prospective population based study. *BMJ*, 329 : 539, 2004.
- 30) Larrieu S, et al : Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging*, 8 : 150, 2004.
- 31) Almeida OP, et al : Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease : contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction*, 97 : 15, 2002.

# 認知機能の加齢変化

## —国立長寿医療センター研究所・老化に関する 長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) より

Age-related Changes in Cognitive Function —from the NILS-LSA

Fujiko Ando 安藤富士子\*<sup>1, \*2</sup>

Yukiko Nishita 西田裕紀子\*<sup>2</sup>

Hiroshi Shimokata 下方 浩史\*<sup>2</sup>

(愛知淑徳大学医療福祉学部医療貢献学科\*<sup>1</sup>, 国立長寿医療センター研究所疫学研究部\*<sup>2</sup>)

E-mail: fujikoa@asu.aasa.ac.jp

### Key Words

- 認知機能
- 知能
- 加齢変化
- 縦断疫学調査

### Summary

We assessed the changes in cognitive function with aging among Japanese community-dwelling middle-aged and elderly over eight years. The subjects were about 2,300 men and women aged 40 to 79 at the 1st wave examination, who were the participants in the NILS-LSA (National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging). The score of MMSE (Mini Mental State Examination) among aged 60 and over showed positive relationship with age in the cross-sectional study, but did not show age-related change among aged 60-64 over 6 years in the longitudinal study. The prevalence of dementia (MMSE $\leq$ 23) was 4.2% in aged 60 to 64, 6.0% in aged 65 to 69, 8.0% in aged 70 to 74 and 9.1% in aged 75 to 79. The incidence of dementia was 1.5% per year among aged 60 and over. The incidence elevated exponentially with aging, and reached 4.0% per year among aged 80 and over. As for intelligence, information and similarities scores in WAIS-R-SF (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Short Forms) elevated among the 40s' and the 50s' over 8 years period. The score of picture completion elevated even among the 60s'. The score of similarities and digit symbol decreased significantly among the 70s' over 8 years, but those of information and picture completion did not show significant change even among the 70s' over 8 years.



著者プロフィール  
安藤富士子

愛知淑徳大学医療福祉学部医療貢献学科  
教授

1989年名古屋大学大学院医学研究科  
内科学(老年医学専攻)博士課程修了,  
1996年名古屋大学医学部講師を経て同  
年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となり, 地域  
在住中高年者の老化や老年病の長期縦断  
疫学研究を遂行。2008年から現職とし  
て健康科学, 予防医学の大切さを学生に  
教える傍ら, 引き続き縦断疫学研究を  
行っている。

### はじめに

わが国の平均寿命の延長はとどまら  
るところを知らず, 今なお毎年約0.2年

ずつ延びている。これは主に身体的疾  
患の予防・早期治療, 環境要因の改善  
によるものである。一昔前は遺伝的・  
後天的に「選ばれた人」のみが高齢期

に達していたが、今では誰もが長生きするのが当たり前となり、男性の71.2%、女性の86.0%が後期高齢期に達する（厚生労働省 平成20年簡易生命表）。

一方、認知症やMCI（軽度認知機能障害）への対応は遅れを取り、患者数は年々急速に増えている。従前より多くの「普通の人」が後期高齢期に達するようになり、高齢者の認知機能の加齢変化についての知見も近年大きな変容を遂げている。

国立長寿医療センター研究所疫学研究部では、1997年から老化に関する長期縦断研究（National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging : NILS-LSA）<sup>1)</sup>を施行しており、地域在住の中高齢者約2,300人の心身の老化を2年ごとに12年間にわたって追跡している（図1、2）。認知機能や知能についても、MMSE（Mini Mental State Examination）、WAIS-R-SF（Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Short Forms）、WAIS-R数唱、WMS-R（Wechsler Memory Scale-Revised）、論理的記憶など多岐にわたって長期間のデータを集積している。本稿では、認知機能の加齢変化について、特に高齢者の認知機能の低下の質・量の多様性に注目しながら、NILS-LSAでの結果を中心にまとめた。

### 認知機能の加齢変化

我々は、外界からの複雑かつ多岐にわたる刺激の中から、常に自分に必要

な刺激を選択し、それを記憶しつつ解釈や思考を加えて認識している。「認知機能」とは、こういったヒトが外界からの刺激を認識する一連の作業であ

り、見たり聞いたり（知覚や注意）、覚えたり（記憶）、考えたり（思考）といった人間の脳内で働く総合的な知的活動を指している<sup>2)</sup>。

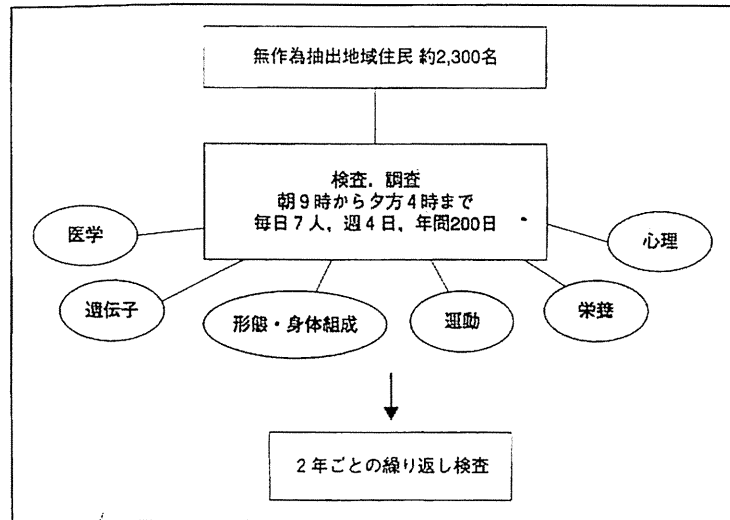


図1. 国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)

NILS-LSAは、愛知県大府市ならびに知多郡東浦町の40～79歳地域住民から性・年代を層化・無作為抽出された者のうち、調査参加に文書による同意をした者約2,300人を対象とした老化や老年病に関する観察型の縦断疫学研究で、その調査分野は医学、分子疫学、形態・身体組成、運動、栄養、心理など学際的であり、調査項目は数千にのぼる。

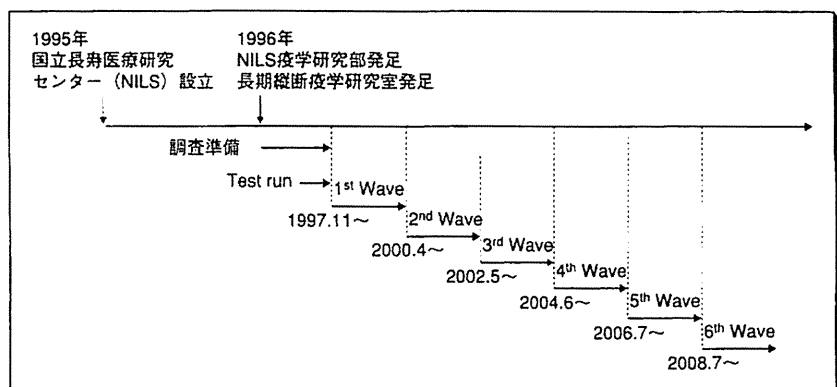


図2. NILS-LSAの縦断調査進行状況

NILS-LSAは1997年に開始され、以後はほぼ2年ごとに基本的に同一対象者に同一検査を行っている。現在は第6次調査を進行中である。

知覚・聴覚などからの刺激の受容や注意能力は乳幼児期、児童期にめざましい成長をみせ、特に言語理解や記憶機能は青年期において頂点に達するといわれている。青年期・成人期には外界の認識方法はより体系的・理論的になり成熟する。

それでは、成人期以降の加齢に伴い認知機能はどのように変化するのだろうか。

高齢者の認知症のスクリーニングテストとして開発されたMMSE (Folsteinら, 1975年) は、高齢健常者の認知機能のすべてを測定するには不足があるが、簡便で再現性の高い調査として臨床研究の場で頻用されている。図3に60歳以上の中高年者のMMSE得点分布を、図4には年齢群別の得点分布を示した (いずれもNILS-LSA第1

次調査結果)。MMSEの満点は30点で、満点を取る者の人数が最も多く、点数の分布は25~26点で一つの山を

形成し、それ以下では人数は次第に少なくなっている。加齢に伴って満点を取る者の割合は減少し、グラフは低得

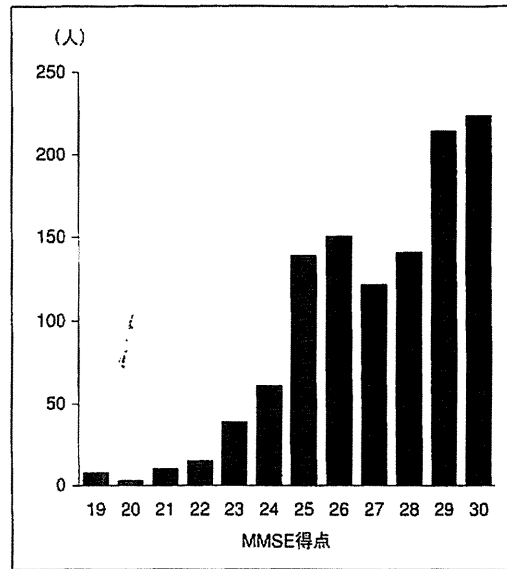


図3. MMSEの得点分布  
NILS-LSA第1次調査(1997~2000年)に参加した60~79歳(68.7±5.5歳)の地域在住中高年者1,127人のMMSE得点分布を示した。

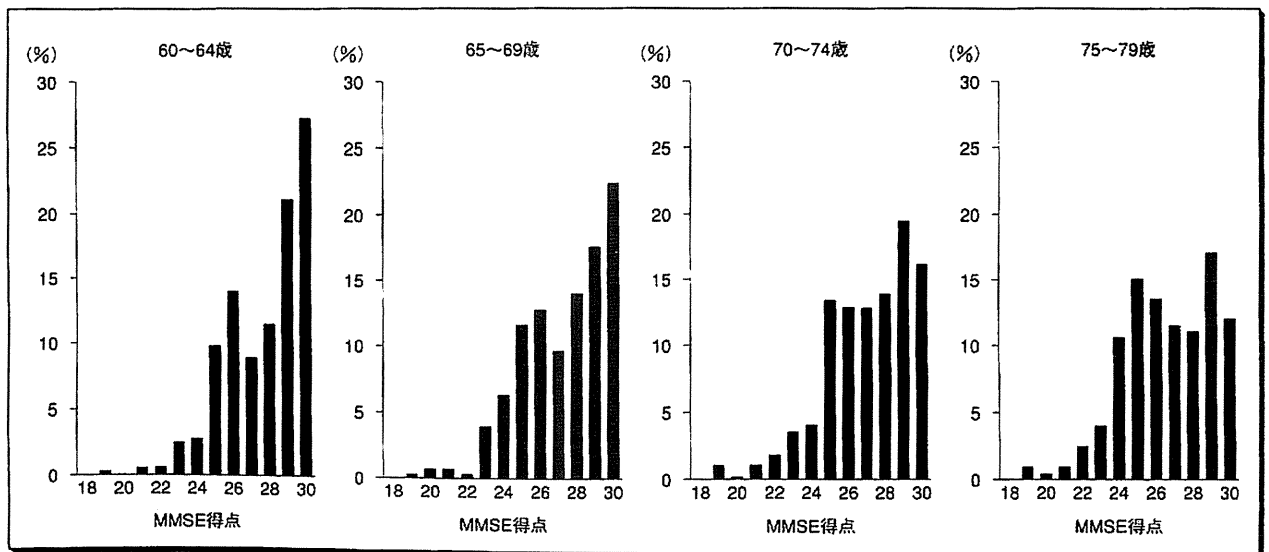


図4. 年代別MMSE得点分布  
図3と同じ集団での年齢群別のMMSE得点分布を示した。60歳代前半では30点(満点)ないしは29点の者が約50%を占め、26点前後でもう一つの山を認めた。高齢になるに従って高得点の者は減少し、26点前後に認められた山が大きくなだらかになり、低得点方向に移動している。

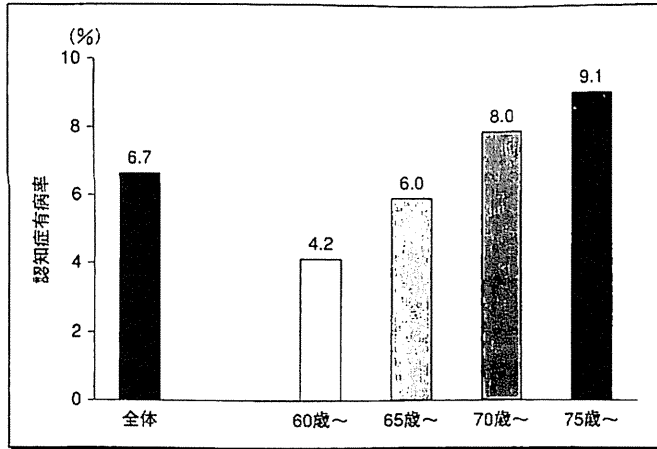


図5. 認知症の有病率  
NILS-LSA第1次調査で、MMSE 23点以下を認知症とした場合、60～79歳(68.7±5.5歳)での有病率は6.7%で、有病率は高齢になるほど高く、75～79歳では9.1%であった。

有病率は高齢群ほど高く、75歳以上では9.1%であった(図5)。

図6はMMSE得点の縦断的变化を年代別にみたものである。検査の初期効果を除くために、第2次調査から第5次調査の結果(6年間の縦断変化)を示している。最初に60～64歳だった者は6年間で有意な低下を示さなかったが、65歳以降では縦断的に低下していることがわかる。

しかし、この低下は誰にでも起こるわけではない。第2次調査時に27点以上であった者について年齢群別に6年間の経過をみると、75歳以上の群は6年後に81歳以上になっているが、71.6%は27点以上を保っている(図7)。80歳を超えても、少なくともMMSEで測定できる認知機能のレベルは高度に保たれている者のほうがむしろ多いのである。

### 認知機能の下位項目の加齢変化

MMSEの下位項目の中で、加齢に伴い最初に低下するのは物品名の想起や計算であり、次に低下してくるのは場所の見当識、文章の反復であった。また、60歳から79歳までの間での加齢に伴う低下が顕著なのは、やはり物品名の想起や計算、文章の反復などであり、加齢で変化しにくい項目は文章指示の実行、物品名の呼称、場所の見当識などであった。短期記憶や記憶の再生は加齢に伴って低下するのに対し、言語性の認知や見当識は高齢まで保たれると考えられる。

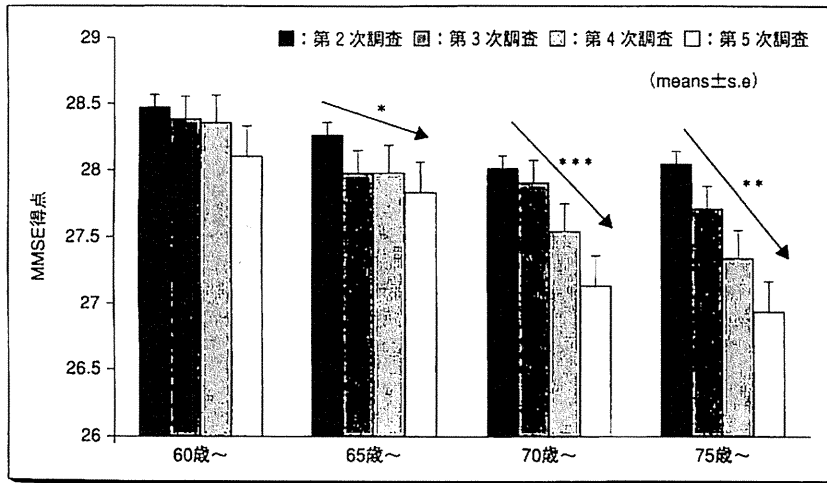


図6. MMSE得点の加齢変化  
NILS-LSA第2次調査から第5次調査にかけての6年間のMMSE得点の変化を、第2次調査時の年齢で4群に分けて示した。60～64歳では6年間でMMSE得点の有意な低下は認められなかったが、65歳以降では加齢に伴い点数の低下を認めた。  
(Cochran-Mantel-Haensze法によるトレンド検定; \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001)

点方向へ移動しているが、75歳以上であっても30点を取る者が10%以上いた。一般に、わが国では23点以下を認知機能障害のカットポイントとす

ることが多いが、NILS-LSA第1次調査では23点以下が60歳以上の6.7%、65歳以上では7.6%を占めていた。MMSE低下(23点以下)の年齢群別

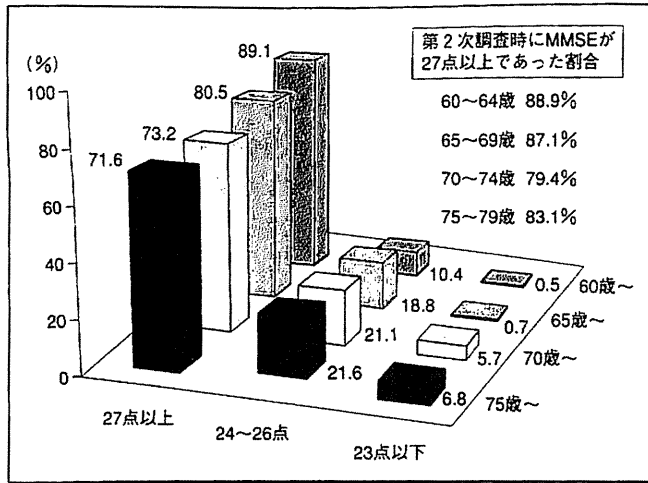


図7. MMSE高得点者(27≧)の縦断的变化(6年間)  
NILS-LSA第2次調査時に27点以上であった者について、6年後のMMSE得点分布を検討した。60歳から64歳の群では89.1%が27点以上を示した。75歳以上であっても、71.6%が27点以上を示していた。80歳を超えてもなお、MMSE得点が大きく下がらない者がむしろ多いことを示している。

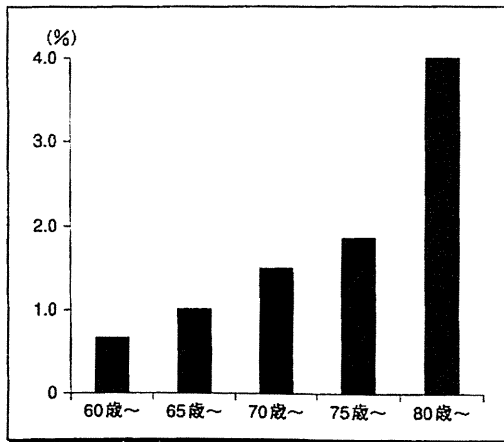


図8. 認知症の発症率(8年間の縦断的検討)  
NILS-LSA第1次調査から第5次調査までの8年間の追跡調査の結果、60歳以上の地域住民のからの認知症発症率は1.5%/年であった。発症率は年齢が高くなるほど指数関数的に上昇し、80歳以上では毎年4.0%が認知症となると推定された。

## 加齢と認知症の発症率

NILS-LSAのデータから認知症の年齢群別発症率を計算すると、60歳以上の地域住民からは毎年1.5%が認知症となり、年齢が高いほど指数関数的に発症率が上昇し、80歳では毎年4.0%が新たに認知症になると計算された(図8)。2009年に公表された久山町研究の結果では、認知症の中でもアルツハイマー病と複合型は加齢に伴って発症率が指数関数的に増加すると報告されており<sup>3)</sup>、60歳以上の女性に関して同様の結果が放射線影響研究所からも出されている<sup>4)</sup>。

## まとめ

情報のインプットからアウトプットまでの認知機能の流れの中で、視覚・聴覚などの刺激の入り口はもともと情報の処理容量が小さい。高齢になるとさらに知覚段階での加齢変化(難聴、老眼、白内障)や情報処理速度の低下、注意の持続力低下などが起こり、情報のパターン認識や短期記憶の効率が下がると考えられている<sup>5)</sup>。数分前に覚えた物品名の想起や、前の数値を記憶しておかなくてはならない計算能力の加齢に伴う低下は、刺激入力系や短期記憶の加齢変化によるものと考えられるが、健常高齢者であればMMSE程度の難易度であれば正当が可能である。

一方、外界から課題を与えられた場合の理解や行動の表出(アウトプット)に関しては、明らかな加齢変化は今回

一方、MMSEの得点別にどの項目で不正解が多いかを検討したところ、MMSE 29点の群では物品名想起での不正解率が32%と高く、25~28点の群では物品名想起(63%)とともに計算(75%)が不正解になりやすかった。MMSE 24点以下では、計算(97%)

や物品名想起(84%)に加え、場所の見当識(42%)、文章の反復(34%)、文章作成(26%)、図形模写(21%)が不正解になる頻度が高かった。図形模写や文章作成はMMSEの病的な低下を検出するのに適していると考えられる。

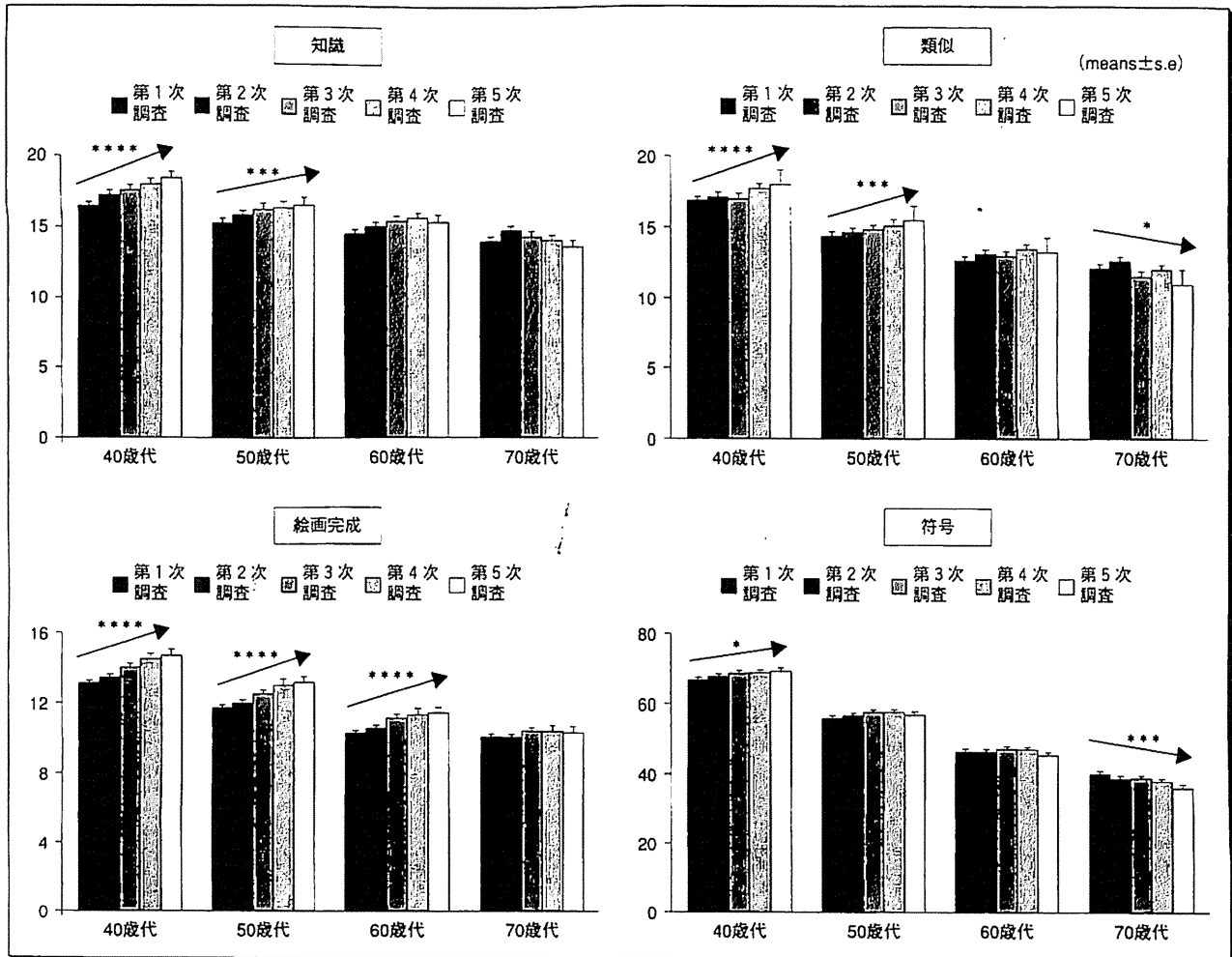


図9. WAIS-R-SF下位得点の加齢変化(8年間の縦断変化,性を調整)

NLS-LSA第1次調査から第5次調査にかけての8年間のWAIS-R-SF下位得点の変化を,第1次調査時の年齢で4群に分けて示した。知識,絵画完成では初回調査時70歳代であった者が8年経過しても得点が下がっていないことがわかる。

(Cochran-Mantel-Haenszel法によるトレンド検定; \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$ , \*\*\*\*:  $p < 0.0001$ )

では認められなかった。知能検査などより高次な能力を要求する検査においても,動作性知能は加齢に伴って低下するのに対し,言語性知能は70代まで低下を認めないとされている<sup>6)</sup>。図9に,NLS-LSAでのWAIS-R-SFの下位得点の8年間の縦断的变化を,初回調査時の年齢によって40歳代から

70歳代までに分類して提示した。知識,類似は50歳代までは経時的にさらに上昇し,絵画完成といった推理能力はさらに60歳代においても経時的に上昇した。一方,加齢による低下は符号や類似の検査では認められたものの,知識や絵画完成では70歳でも認められなかった。

さらに,人間の叡智や知恵は加齢に伴って高まっていくとされており<sup>7)</sup>,認知機能・知能については,インプット系は加齢に伴う変化が認められるものの,アウトプットとしての知能は健常人であれば大きな加齢変化はないといえよう。

●文献

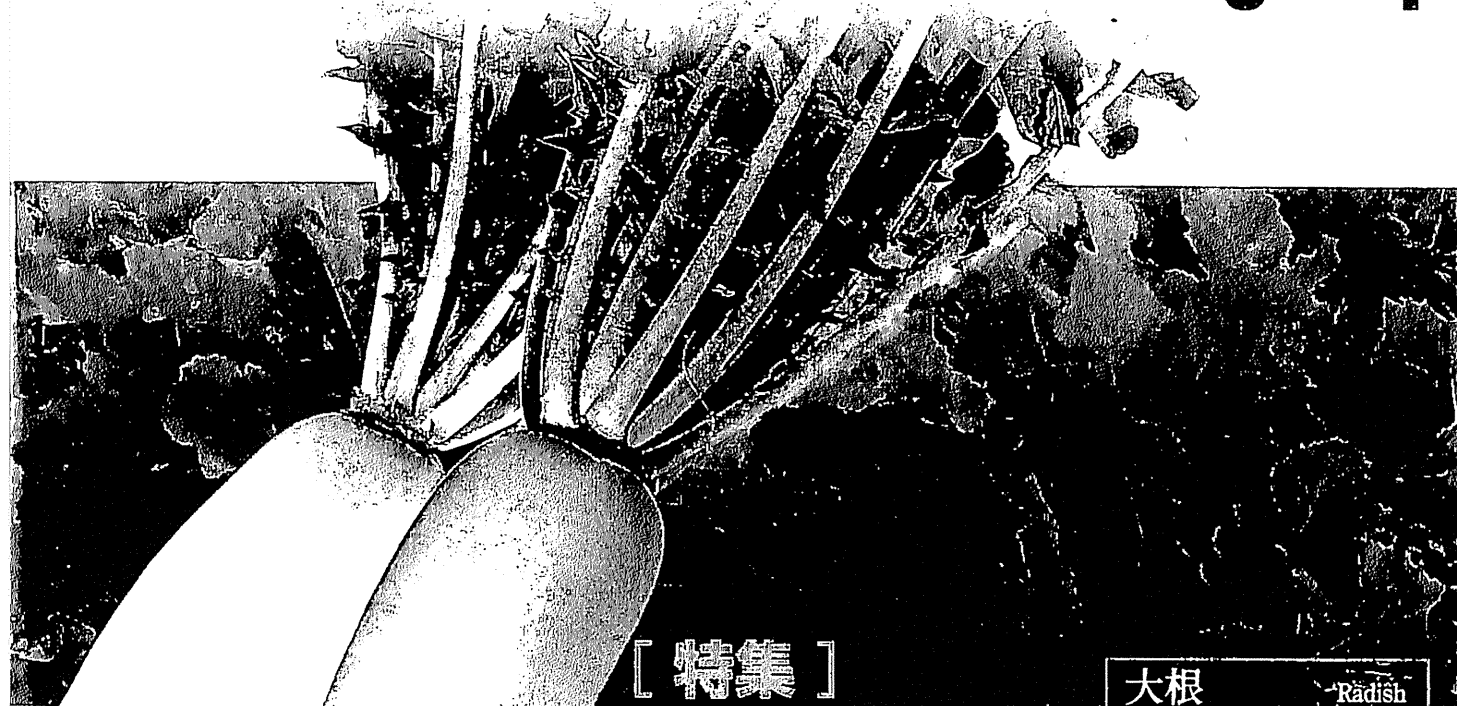
- 1) Shimokata H, Ando F, Niino N : A new comprehensive study on aging-the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 10 (Suppl.1) : S1-S9, 2000
- 2) 永田敏郎, 宮地弘一郎 : 注意・認知. 平山 諭, 保野孝弘 編著, 脳科学からみた機能の発達. 京都, ミネルヴァ書房, p95-109, 2005
- 3) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, et al : Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly : the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80 : 366-370, 2009
- 4) Yamada M, Mimori Y, Kasugi F et al : Incidence and risks of dementia in Japanese women : Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Neurol Sci* 283 : 57-61, 2009
- 5) 柴田 博, 芳賀 博, 長田久雄, 他 : 老年学入門. 東京, 川島書店, p121-130, 1993
- 6) Schaie KW : Developmental Influences on Adult Intelligence. The Seattle Longitudinal Study. Oxford University Press, New York, p115-118, 2005
- 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〜. 東京, きんざい, p53-70, 2005



# ANTI-AGING MEDICINE

アンチ・エイジング医学

2010 Vol. **6** No. **1**



## 【特集】

### 脳を守る

1. 認知機能の加齢変化  
— 国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) より
2. アミロイドβから脳を守る
3. 神経幹細胞で海馬を守る
4. 食事により脳をエイジングから守る
5. 運動により脳をエイジングから守る
6. 快刺激、趣味と認知症予防

### 大根

Radish

春の七草、すずしろは大根のこと。  
ビタミンC、ジアスターゼ(分解酵素)が豊富。  
植物繊維が多く、消化を促進して胃の  
弱い人や便秘ぎみの人に効果的!

### 巻頭言

Jesús Gil

### 総説

エイジングおよびアンチエイジングのためのエビデネティクス

### 誌上ディベート

テストステロンを使う?使わない? 熊本 悦明×石蔵 文信

(2010年4月1日発行)

## ●特集：睡眠を科学する

- ・高齢者の睡眠とその障害
- ・生体時計の老化
- ・概日リズム睡眠障害とメラトニン
- ・睡眠障害と機能的食品・漢方
- ・メタボリックシンドロームと睡眠
- ・高齢者のライフスタイルと睡眠
- ・睡眠時間と健康リスク

植木洋一郎・井上雄一  
三島和夫  
服部淳彦  
江口直美  
内村直尚  
荒川雅志  
江口和男

## ●連載・総説・コーナー企画

- ・海外におけるアンチ・エイジング医学最先端
- ・アンチエイジングドラッグの可能性「抗コレステロール薬；スタチン，NPC1L1阻害薬」
- ・125歳まで生きる経済を考える「FPを活用したリタイアメント財務戦略（2）」
- ・アメリカエイジング研究の現場から 研究最前線レポート
- ・総説：アディポネクチンとアンチエイジング
- ・誌上ディベート「小太りは長生きできる!？」
- ・データから読むアンチエイジング症例検討！「ビタミンD3」
- ・地域医療のアンチエイジングへの取り組み
- ・私のアンチエイジングライフ
- ・アンチエイジングクリニック訪問
- ・百寿者に訊け！長寿のヒケツ
- ・編集長のページ
- ・編集委員に聞く 日本の知恵を探る
- ・抗加齢専門医・指導士認定試験のためのQ&A
- ・100歳まで生きるための本100選
- ・エイジングサイエンス
- ・日本抗加齢医学分科会 活動報告

## アンチ・エイジング医学—日本抗加齢医学会雑誌

あんち・えいじんぐいがく

にほんこうかれいいがつかがいぎっし

Anti-Aging Medicine

Vol.6/No.1 2010.2

2010年2月1日発行

定価1,575円（本体1,500円＋税）／送料実費

年間購読9,450円（本体9,000円＋税）／送料当社負担 ※増刊号は別途

発行者／松岡光明

発行所／株式会社メディカルレビュー社

印刷・製本／第一印刷出版株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町1-5-18 朝日生命道修町ビル

（編集部） 内田智香・高木彰史

TEL 06-6223-1556 FAX 06-6223-1414 ☒ editor1-j@m-review.co.jp

（販売部） TEL 06-6223-1469 FAX 06-6223-1245 ☒ sale@m-review.co.jp

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル

TEL 03-3835-3041 FAX 03-3835-3063

振替口座 大阪6-307302 URL <http://www.m-review.co.jp>

日本抗加齢医学会事務局

〒107-0052 東京都港区赤坂2-12-23-203

TEL 03-5572-6800 FAX 03-5572-6801

E-mail: [info@anti-aging.gr.jp](mailto:info@anti-aging.gr.jp) URL: <http://www.anti-aging.gr.jp>

・本誌の内容を無断で複製、転載することは、著作権および出版社の権利侵害となりますので、ご注意ください。

編/集/後/記/

今月号より表紙を大きく変えました。去年までの表紙は遺伝子、細胞内代謝などサイエンティフィックな抗加齢医学を表すイメージでしたが、今回から野菜、フルーツを中心とした表紙となります。アンチエイジング医学のアプローチが徐々に整理されてくるにつれて、“食事”の重要性がさらにクローズアップされてきたためです。アンチエイジング医学は医食同源だ!! という感じです。

現在、加齢の仮説には“カロリーリストラクション仮説”と“酸化ストレス仮説”の2つが中心としてとらえられていますが、どちらに対しても“食べ物”が大切なファクターになっています。ポリフェノールをたくさん含むブドウやリンゴなどは、長寿遺伝子であるサーチュインを活性化することや、抗酸化機能が高いことからこの2つの仮説に大きく関連します。昔から“An apple a day, doctors away”（リンゴ1個を毎日食べれば医者いらず）と米国でいわれていますが、これらのことわざのサイエンスが進歩してきたともいえます。これからいろいろとカラフルな野菜、フルーツで楽しい表紙を作っていきたいと思いますのでご期待ください。

今月の特集は「脳を守る」。80歳以上の4人に1人が認知症というデータもありますから、まずはアンチエイジングにとってボケない脳を保持するというのも最も大切かもしれません。メタボリックシンドローム撲滅においても大切な“運動”が、実は脳を守る最大の方法ということもだんだんわかってきて、認知症も予防可能な病気かもしれないと考えられるようになってきました。脳を守るアップデートについてしっかり勉強したいと思います。

その他にもセンテナリアンインタビューをはじめとしておもしろい記事が満載です。ぜひ楽しんで勉強してください。それにしても、センテナリアンの舘岡さんの「ほんとに私は幸せもので、何事にも感謝、感謝」と目の前で手を合わされた姿には感銘を受けました。

(坪田 一男)

ISBN 978-4-7792-0521-7

## 高齢者の健康と果物 ～カロテノイドの効用～

安藤 富士子

愛知淑徳大学  
健康医療科学部

下方 浩史

国立長寿医療研究センター  
予防開発部

### 1. 果物の中の栄養

みなさんもよくご存じのように、果物の中にはさまざまな栄養素が含まれています。私たちは毎日平均約110グラムの果物を摂っていますが、これは摂取した食品重量の約5%、20分の1にあたります。一方、食事中のビタミンCはその3割が果物から摂られています。果物にはその他にも食物繊維、カリウム、ビタミンA、B<sub>6</sub>、葉酸などが豊富に含まれています。ビタミンCやビタミンAは動脈硬化や老化を防ぎ、食物繊維は便秘や大腸ガンを予防します。葉酸にも動脈硬化作用があり、ビタミンB<sub>6</sub>には神経細胞の保護作用や貧血の予防作用があります。カリウムは高血圧の原因となるナトリウムを尿に追い出す役割を果たしてくれます。一方、果物には高血圧や高脂血症の原因となるナトリウムや脂質、コレステロールがほとんど含まれていません。さらに果物には心臓病や脳血管障害の予防効果があることも知られています。

このように果物は、高齢者に多い疾患の予防効果を持つ、理想的な食べ物の一つと考えられます。

### 2. 注目を集めている栄養素、カロテノイド

高齢者の体によいと考えられる果物ですが、含ま

れているどの栄養素がこのような効果をもたらすのかはまだ、十分にわかっていません。

その中で最近、果物と野菜に多く含まれる「カロテノイド(表1)」という天然色素が注目されています。カロテノイドは分子の中に二重結合を多く持っていて、その部分で「体の中の余分な酸素」をとらえることができる、という特徴を持っています。体の中の余分な酸素、特に「活性酸素」は血管や組織を老化させる原因となっていますが、カロテノイドは体の中の余分な酸素を除去する「抗酸化作用」によって、老化を防ぐのではないかと期待されています。

たとえばβ-クリプトキサンチンというカロテノイドはミカンの橙色の色素で、温州ミカンに特に多く含まれています。三ヶ日ミカンの産地、旧静岡県引佐郡三ヶ日町(現在の浜松市北区の一部)での調査では、血中β-クリプトキサンチンが高い者では、骨密度が高く、非糖尿病患者でのインスリン抵抗性(糖尿病のなりやすさ)が低いなどの結果が明らかになっています。

### 3. 一般地域住民での血中カロテノイドと健康

三ヶ日町のように、特定のカロテノイドを特にた

表1 果物・野菜に含まれる主なカロテノイド

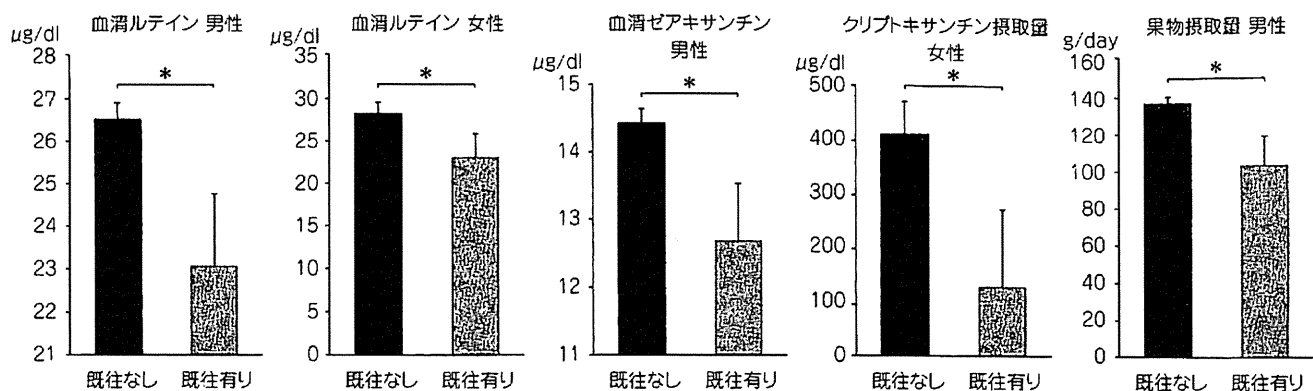
カロテノイド	多く含まれている食べ物	特徴
$\alpha$ カロテン	にんじん、カボチャ、ゼンマイ、バナナ	純物質は紫色。体内でレチノイドとなるが、 $\beta$ カロテンに比べると効力が低い。
$\beta$ カロテン	ニンジン、カボチャ、アシタバ、コマツナ、シソ、ホウレンソウ、マンゴー、ブロッコリー、濃縮果汁	黄色色素。 $\beta$ カロテンから2分子のビタミンAが産出される。細胞膜の損傷を防ぐ働きをする。
リコペン	トマト、トマト製品、柿、グミ、スイカ、ニンジン、緑色野菜、ハーブ、ブロッコリー	赤色色素。抗酸化作用が大きい。
ルテイン	緑黄色野菜（ホウレンソウ、ブロッコリー）、果物、豆類、卵黄	$\alpha$ カロテンにO(酸素原子)が2つ結合したものの。キサントフィルの1種で強い抗酸化作用を持つ。目の黄斑部、水晶体に多く含まれ、加齢黄斑部変性症などの眼病との関係が注目されている。
ゼアキサンチン	トウモロコシの種子、卵黄、緑黄色野菜、ほうれんそう、ブロッコリー、パパイヤ	$\beta$ カロテンにO(酸素原子)が2つ結合したものの。
$\beta$ クリプトキサンチン	温州ミカン、オレンジジュース、オレンジ、パパイヤ、カキ、ビワ、赤ピーマン	温州ミカンに特異的に多い。

くさん摂っている地域では、そのカロテノイドの健康への影響は強く現れると考えられます。では、日本のごく普通の地域でのカロテノイド摂取と健康との関係はどうなっているのでしょうか。

私たちは、日本のほぼ真ん中にある、愛知県大府市と知多郡東浦町で、地域に住む一般の中高齢者（40歳～79歳）約2300人の老化や病気の進行と運動や栄養などとの関わりを調べる疫学調査を1997年から2年ごとに行っています（国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究）。この調査の中で、最近、6種の血中カロテノイドを測定し、病気や体力などとの関係を調べました（この研究の一部は果樹試験研究推進協議会の委託研究費によって行われました）。この地域での果物や野菜の摂取量は全国平均とほぼ一致しているので、この地域で得られる研究結果は一般的な日本人に当てはまると考えられます。

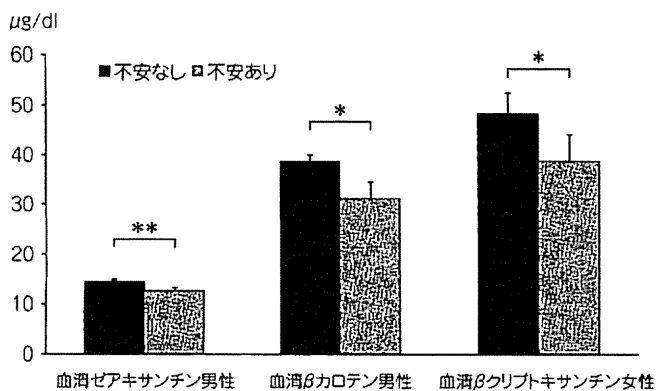
研究の結果、血中カロテノイドが高い人では狭心症や心筋梗塞になっている人が少なく（図1）、また、自分自身を「健康だ」と感じている人ではカロテノイドの血中濃度が高いことがわかりました。さらに「外出に不安があるか」どうかを聞くと、不安がない人の方が、ゼアキサンチン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチンなどの血中カロテノイドが高かったのです（図2）。そのほかにも階段の上り下りや歩行距離、入浴など、日常生活で必要な動作を「困難なくすることができる」人は、「少し困難」や「大変困難」な人よりも、血中カロテノイド濃度が高いという結果が得られました。

一番驚いたのは、脳梗塞（のうこうそく）と血中カロテノイドの関係です。みなさんはCTという検査機械をご存じでしょうか？頭の断面（輪切り）のレントゲン撮影ができて、脳梗塞や脳出血がわかる機械です。同じようにMRIという最新の機械ではさら



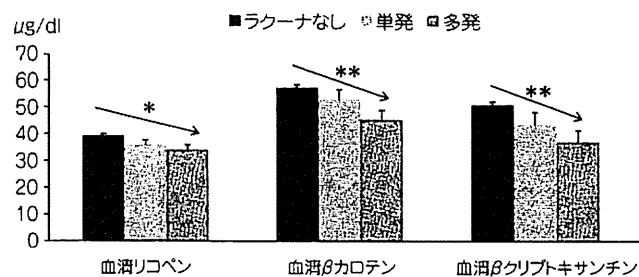
(\*:  $p < 0.05$ , 年齢, 季節差, BMI, 男性の喫煙, 女性の閉経を調整, 果物についてはさらに総摂取エネルギー, 野菜摂取量を調整)

図1 狭心症・心筋梗塞既往



(\*:  $p < 0.05$ , 年齢, 季節差, BMI, 男性の喫煙, 女性の閉経を調整)

図2 外出に不安



(\*: trend  $p < 0.05$ , 年齢, 季節差, BMI, 男性の喫煙, 女性の閉経を調整)

図3 ラクーナ (小梗塞)

に小さな病変や脳の状態も調べることができます。私たちはこのMRIを使って中高年者の脳梗塞や脳萎縮を調べています。血中カロテノイドを「脳梗塞のない人」、「脳梗塞が一つだけある人」、「いくつもある人」で比べてみると、この順番でカロテノイドの濃度が下がっていました。同じような結果が、本人の気がついていない小さな梗塞（ラクーナ）でも認め

られました（図3）。果物や野菜をしっかり摂って、血中のカロテノイドが高く保たれていると、血管の動脈硬化が抑えられて、脳への血流がさらさらに保たれているのでしょう。

もう一つ、高齢者に多い病気としてみなさんがよくご存じの骨粗しょう症があります。骨粗しょう症というのは骨の密度（カルシウムの量）が減ってきて、骨が折れやすくなる病気です。65歳以上の女性の半数が骨粗しょう症といわれていますし、男性でも80歳以上では半数が骨粗しょう症となります。私たちの研究ではカロテノイドが骨粗しょう症を抑制していることもわかりました。特に喫煙者では、骨密度とカロテノイドの間に強い関係がありました。喫煙をしている人でカロテノイドが少ない人の骨密度はとて低いのですが、カロテノイドが高ければ、骨密度はたばこを吸っていない人と同等だったのです。喫煙は体の中の過酸化物を増やし、老化を早めると言われています。喫煙者は骨粗しょう症になりやすいことも知られていますが、強力な抗酸化物質であるカロテノイドが喫煙の悪影響を押えているのだと考えられました。

果物・野菜をたくさん摂ることで確実に血中カロテノイドは上がります。また、「どのカロテノイドが特に体によい」というよりは、全体として血中カロテノイド濃度が高いことが老化の予防に役立ってい

# 柑 カンキツ 橘

10

2010 OCTOBER  
Vol.62



話題の柑橘品種「小原紅早生」

## メタボリックシンドローム構成要素の 集積数からみた栄養摂取状況

Relationship between number of metabolic syndrome components and dietary factors in middle-aged and elderly Japanese subjects.

Otsuka R *et al* : *Hypertens Res* 33 : 548-554, 2010

大塚 礼\* 加藤友紀\* 安藤富士子\*,\*\* 下方浩史\*

\*独立行政法人 国立長寿医療研究センター 予防開発部 \*\*愛知淑徳大学 健康医療科学部

### はじめに

メタボリックシンドローム (MetS) は動脈硬化による心血管病の危険因子である腹部肥満, 高血圧, 耐糖能異常, 脂質代謝異常が同一個体に集積する病態を示す。これまでに, 脂質や赤身肉の高摂取, 果物・野菜・食物繊維の低摂取などが MetS の有病率と関連していることが報告されているが, MetS 構成要素の集積数からみた栄養摂取状況の特徴をとらえた検討はほとんどない。そこで, MetS 構成要素の集積数と栄養摂取状況との関連を検討した。

### 対象と方法

対象者は「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging : NILS-LSA)」の第4次調査 (2004年6月~2006年7月) に参加し, 高血圧, 脂質代謝異常, 糖尿病の既往歴がなく, 空腹時採血および食事秤量記録調査を実施した40~86歳の男性609名, 女性631名である。

MetS の構成要素は NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III)<sup>1)</sup> と IOF (International Obesity task Force)<sup>2)</sup> の基準を参考に, 腹部肥満 (ウエスト周囲径: 男性 90 cm 以上, 女性 80 cm 以上), 血圧高値 (収縮期  $\geq 130$  mmHg かつ/または拡張期  $\geq 85$  mmHg), 脂質代謝異常 (中性脂肪  $\geq 150$  mg/dl), 低 HDL-コレステロール (HDL-コレステロール: 男性 40 mg/dl 未満, 女性 50 mg/dl 未満), 高血糖 (空腹時血糖  $\geq 100$  mg/dl) の5項目の該当項目数 (集積

数 0~5) にもとづき, 4群 (集積数が 0, 1, 2, 3~5) に分類した。集積数 3~5 の者を「MetS あり」と判定した。食品群別摂取量, 栄養素など摂取量は3日間の食事秤量記録調査から算出した。

一般線形モデルを用い, 年齢, エネルギー摂取量, 喫煙 (有無), 飲酒習慣 (アルコール摂取量), 身体活動量 (METs/日) を調整し, MetS 集積数の4群における栄養摂取状況 (16種類の栄養素, 11食品群, 蛋白質・脂質・炭水化物のエネルギー%) を推定した。

### 結果

男性では61人 (10.0%), 女性では46人 (7.3%) が「MetS あり」と判定された。表1に MetS 構成要素の集積数4群における栄養摂取状況を示した。男性では MetS 構成要素の集積数の増加に伴い, ビタミン B<sub>6</sub> 摂取量が低下 (1.36~1.21 mg), 食物繊維摂取量が低下 (16.2~14.5 mg) した。女性では MetS 構成要素の集積数の増加に伴い, カルシウム (Ca) 摂取量が低下 (609.2~549.9 mg), 乳類摂取量が低下 (181.2~134.9 mg) し, 穀類摂取量が増加 (382.3~418.4 g) した。

### 考察

本研究では, MetS 構成要素集積数が多い者ほど, より MetS が進行した状態とみなし, MetS と栄養摂取状況との関連を量反応関係から検討した。

横断的解析から得られた結果であるため因果関係は明らかにできないが, 食物繊維は低カロリーかつ, かさも大きいいため満腹感をもたらしやすく, 糖代謝を改善させ

表 1. MetS 構成要素の集積数 4 群における栄養摂取状況 (原本の表から一部抜粋)

	MetS 構成要素の集積数				共分散分析	傾向性の検定
	0	1	2	3~5		
	男性 (609人)					
人数 (%)	222(36.5%)	209(34.3%)	117(19.2%)	61 (10.0%)		
エネルギー (kcal)	2,247±23	2,233±23	2,283±31	2,227±43	0.59	0.95
Ca* (mg)	619.5±12.4	604.2±12.6	590.1±17.0	588.8±23.5	0.47	0.20
ビタミン B <sub>6</sub> * (mg)	1.36±0.02	1.35±0.02	1.29±0.03	1.21±0.04	0.006	0.001
食物繊維* (g)	16.2±0.3	15.9±0.3	14.8±0.4	14.5±0.5	0.002	0.001
穀類* (g)	512.2±7.5	522.6±7.7	538.3±10.3	512.9±14.2	0.21	0.72
乳類* (g)	163.6±8.0	144.3±8.1	140.7±10.9	129.8±15.1	0.12	0.049
	女性 (631人)					
人数 (%)	272(43.1%)	210(33.3%)	103(16.3%)	46 (7.3%)		
エネルギー (kcal)	1,884±18	1,878±20	1,893±29	1,896±43	0.97	0.72
Ca* (mg)	609.2±11.0	604.8±12.3	556.3±17.9	549.9±26.4	0.024	0.01
ビタミン B <sub>6</sub> * (mg)	1.13±0.02	1.19±0.02	1.13±0.03	1.15±0.04	0.11	0.98
食物繊維* (g)	15.2±0.2	15.7±0.3	15.2±0.4	15.5±0.5	0.49	0.82
穀類* (g)	382.3±5.2	385.8±5.8	400.3±8.4	418.4±12.4	0.03	0.004
乳類* (g)	181.2±6.7	177.0±7.4	153.7±10.8	134.9±16.0	0.018	0.003

平均値±標準誤差。\*年齢, エネルギー摂取量, 喫煙, 飲酒習慣, 身体活動量を調整

る可能性が報告されており, MetS 予防に有効である可能性が考えられた。穀類による炭水化物摂取が脂肪分解を促す可能性や, 心血管疾患の低リスクと関連することが報告されている一方, それと相反する報告もあり, 本研究で認められた MetS 構成要素集積数と穀類摂取量の正の関連性についてのメカニズムは不明である。穀類のなかでも全粒穀類は精製穀類に比べ, 食物繊維や抗酸化物質が多く含まれるためインスリン感受性を高めることが示唆されており, 今後は穀類の種類で分けた検討が必要といえる。Ca を豊富に含む食品のなかでも乳製品からの Ca 摂取が MetS や体脂肪量と負の関連を示すことが報告されている。日本人の中老年男性を対象とした研究では, 牛乳の摂取頻度が高い者では 5 年後の MetS 発症リスクが低かったことが報告されている。ビタミン B<sub>6</sub> を含む水溶性ビタミンが, MetS のリスクマーカーである血漿ホモシステイン量を低下させることが報告されているが, 本研究で認められたビタミン B<sub>6</sub> と MetS 構成要素集積数の負の関連性は, ビタミン B<sub>6</sub> を多く摂取する

者ではより健康的な食事, すなわち食物繊維や乳製品, 野菜などを豊富に摂取する食事であることを反映した結果であったかもしれない。食事はさまざまな食品から構成されているため, 栄養摂取状況を把握するうえでは, 単一の食品や栄養素よりむしろ, 食事パターンのような食品の組み合わせを示す指標を用いた検討が好ましいとも考えられる。

### おわりに

MetS 構成要素の集積数は, いくつかの食品群あるいは栄養素摂取量と増加あるいは減少の傾向性を示したことから, 栄養摂取状況により MetS が予防できる可能性が示唆された。

### 文献

- 1) Grundy SM *et al* : *Circulation* 112 : 2735, 2005
- 2) James PT *et al* : *Obes Res* 9 : 228S, 2001





ELSEVIER

Auris Nasus Larynx 37 (2010) 558–564

AURIS NASUS  
LARYNX  
INTERNATIONAL JOURNAL  
OF ORL & HNS

www.elsevier.com/locate/anl

# The impact of arterial sclerosis on hearing with and without occupational noise exposure: A population-based aging study in males<sup>☆</sup>

Mayumi Yoshioka<sup>a</sup>, Yasue Uchida<sup>b,\*</sup>, Saiko Sugiura<sup>b</sup>, Fujiko Ando<sup>c,d</sup>,  
Hiroshi Shimokata<sup>d</sup>, Hideki Nomura<sup>d</sup>, Tsutomu Nakashima<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Otorhinolaryngology Cognitive and Speech Medicine, Nagoya University School of Medicine, 65 Tsuruma-Cho, Showa Ward, Nagoya City, Aichi Prefecture 466-8550, Japan

<sup>b</sup> Department of Otorhinolaryngology, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-3 Gengo, Morioka, Obu City, Aichi Prefecture 474-8511, Japan

<sup>c</sup> Faculty of Medical Welfare, Aichi Shukutoku University, 23 Sakuragaoka, Chikusa Ward, Nagoya City, Aichi Prefecture 464-8671, Japan

<sup>d</sup> Department of Epidemiology, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-3 Gengo, Morioka, Obu city, Aichi prefecture 474-8511, Japan

Received 13 September 2009; accepted 23 February 2010

Available online 28 April 2010

## Abstract

**Objectives:** Arterial sclerosis contributes to inadequate blood supply to multiple organs, suggesting that general atherosclerosis may play an important role in the inner ear. Since noise is a major etiology for hearing loss, the aim of this study was to evaluate both the respective and the combined effects of arterial sclerosis and occupational noise exposure on hearing after accounting for age in middle-aged and elderly men.

**Methods:** The evaluation was conducted using 773 subjects from a population-based sample of 1189 men, aged 40–83 years. The impact of carotid atherosclerosis (CA) or retinal arteriolosclerosis (RA) on hearing was assessed according to history of occupational noise exposure (Noise) obtained in a questionnaire. Differences in the mean pure-tone thresholds at each frequency, between the CA (+) and CA (–) groups or between the RA (+) and RA (–) groups, based on noise exposure were compared using the general linear model (GLM) Procedure in SAS, with adjustments for age. Then, the main effect of CA or RA, and the interactive effect of noise and either CA or RA on pure-tone threshold at seven frequencies were analyzed using an analysis of covariance (ANCOVA), after adjusting for age.

**Results:** In the Noise (+) group, a statistically significant deterioration in hearing was found in the CA (+) group compared with the CA (–) group at 500 and 1000 Hz. The results in RA were significant at even lower frequencies than in CA. In the results from ANCOVA, the significant main effect of CA was shown in the pure-tone threshold at 8000 Hz, but not in the analysis of RA. A significant interactive effect of either CA or RA and Noise was observed in hearing at the range from 125 to 1000 Hz.

**Conclusions:** The present study suggests that the impact of arterial sclerosis on hearing is limited but significantly hazardous in middle-aged and elderly men, and that arterial sclerosis exacerbates the deleterious effects of noise on hearing. Early recognition of arterial sclerosis might be contributory to the hearing prognosis after middle age, especially for noise-exposed men.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Carotid atherosclerosis; Retinal arteriosclerosis; Population study; Hearing loss; Noise exposure

## 1. Introduction

Arterial sclerosis contributes to the pathogenesis and the risk of inadequate blood supply to multiple organs,

<sup>☆</sup> This study was partially supported by a Grant-in-Aid for Comprehensive Research on Aging and Health, from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H17-choju-ippan-033). The Ministry played no role in the design, analysis and interpretation of data, or writing of the study.

\* Corresponding author. Tel.: +81 562 46 2311; fax: +81 562 44 8518.

E-mail address: yasueu@ncgg.go.jp (Y. Uchida).

suggesting that general atherosclerosis may play an important role in reducing blood flow to the inner ear. The cochlea is richly supplied with blood vessels and previous studies have shown that reductions in cochlear blood supply induce hearing threshold shifts [1]. However, the impact of either atherosclerosis or arteriolosclerosis on hearing has not been well investigated.

Noise exposure is a major etiology of hearing loss [2,3]. Noise causes various mechanical damages in the cochlea. The outer hair cells are the most prominent pathological target and

with more severe noise exposures, the pathology spreads to include inner hair cell death, loss of auditory nerve fibers, and damage to stria vascularis [3]. As a long-term result of noise exposure, the overall size of the stria vascularis shrinks. Noise exposure is implicated to reduce cochlear blood flow [1,4,5]. Therefore, arterial sclerosis may contribute to noise-induced cochlear damage and pathogenesis.

The objectives of the present study were to evaluate both the respective and the combined effects of arterial sclerosis and occupational noise exposure on hearing, after accounting for age in a population-based sample of men. Intima-media thickness (IMT) and the stage of Keith, Wagener, and Barker (KWB) classification of the retinal arteriole were used as parameters to assess the severity of arteriosclerosis and atherosclerosis.

## 2. Methods

### 2.1. Study subjects

The National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) is a population-based cohort study of aging and age-related diseases, which has been conducted in the city of Obu and town of Higashiura, Aichi Prefecture, positioned in the center of Japan. The study consists of measurements of visual and auditory function, blood chemical analysis, body composition and anthropometry, physical function, nutritional analysis, and psychological tests. The study protocol was approved by the Committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology. All participants gave their written informed consent before participating in the study. Details of the study purpose, design, and examination procedures have been described elsewhere [6].

The subjects in this study were selected from 1189 men who participated in a third wave examination of the NILS-LSA from May 2002 to May 2004. Of the 1189 participants, 393 subjects had previously suffered from ear diseases and were excluded. Out of the remaining 796 subjects, 773 subjects between 40 and 83 years of age who had no missing data were included in the study. There were not enough females with a history of occupational noise exposure for analysis, so this study investigated noise exposure only in males.

### 2.2. Audiometry

Air conduction pure-tone thresholds at octave intervals from 125 to 8000 Hz for the right and left ears were obtained using a test method recommended by the Japan Audiological Society (Audiology Japan, 1990), using a diagnostic audiometer (AA-73A, RION, Tokyo) calibrated according to JIS (Japanese Industrial Standards T 1201). Thresholds over the maximum output level of the audiometer were recorded as the level plus an additional 5 dB (that is to say, 105 dB at 500–4000 Hz, 75 dB at 125 Hz, 90 dB at 250 Hz,

and 100 dB at 8000 Hz). The better-hearing ear (BE) was used for the analysis, depending on the average thresholds at 500, 1000, 2000, and 4000 Hz, in accordance with the World Health Organization classification [7].

### 2.3. Occupational noise exposure

Participants filled out detailed questionnaires prior to their examination visit. Information on occupational noise exposure was also recorded using a self-administered questionnaire. Occupational noise was defined as background noise in a work environment over which the worker could not hold a conversation in a normal voice. Subjects with previous and current noise exposures were collectively viewed as the Noise (+) group.

### 2.4. IMT measurements

Carotid artery ultrasound scanning was carried out using an Ultrasonic Tomography (EUS-655, Hitachi Medical Corp., Japan) with a 10 MHz linear artery transducer. Subjects were examined in a supine position with the neck extended. Walls of the common carotid artery (CCA) were scanned longitudinally and transversely to assess the maximal and minimal IMT points of the CCA. All IMT measurements were made in longitudinal planes where the maximal or minimal IMT points could be well identified. The IMT was defined as the distance between the inner echogenic line representing the intima–blood interface and the outer echogenic line representing the adventitia-media junction, as described by Pignoli et al. [8].

The MAX-IMT was defined as the greater maximum IMT in the CCA on both sides. If the MAX-IMT was greater than or equal to 1.1 mm [9], the subject was considered to have carotid atherosclerosis positive (CA (+)), and if the MAX-IMT was less than 1.1 mm, the subject was labeled as carotid atherosclerosis negative (CA (–)). The subjects were divided into the four following groups to analyze the effects of noise exposure and MAX-IMT: (1) Noise (–) CA (–), (2) Noise (+) CA (–), (3) Noise (–) CA (+), and (4) Noise (+) CA (+).

### 2.5. Retina fundus camera

Fundus photographs were taken with a Topcon fundus camera (TRC-NW5S) at 20° and 45° angles for each eye without pupil dilation. Diabetic retinopathy, arteriosclerosis, and macular degeneration were assessed on photographs taken at 45° angles. Vertical cup to disc ratio was measured on photographs taken at 20° angles. The participants were kept in the dark while the operator focused the camera on the retinal plane using infrared light and a television monitor. The picture was taken with a flash of light. Color and red-free pictures were obtained.

We use the term retinal arteriosclerosis (RA) to refer to narrowing of the retinal arterioles included in the Keith,

Wagener, and Barker (KWB) classification [10]. The RA (–) group included subjects with a KWB grade I or lower, and RA (+) group included subjects with KWB grade II or higher. The subjects were divided into four groups to analyze the effects of noise exposure and KWB classification: (1) Noise (–) RA (–), (2) Noise (+) RA (–), (3) Noise (–) RA (+), and (4) Noise (+) RA (+).

### 2.6. Statistical analysis

Data were analyzed with the Statistical Analysis System (SAS) version 8.2 (SAS Procedures Guide, Version 8 (2000), Cary, NC: SAS Institute Inc.). Differences in the mean pure-tone thresholds at each frequency between the CA (+) and CA (–) groups based on noise exposure were compared using the general linear model (GLM) Procedure in SAS, with adjustments for age. Differences in the mean pure-tone thresholds at each frequency between RA (+) and RA (–) groups based on noise exposure were also compared after age adjustments. Finally, the main and interactive effects of noise and carotid atherosclerosis or noise and retinal atherosclerosis on audiometric thresholds were analyzed by an analysis of covariance (ANCOVA) using the GLM Procedure and controlling for age. The level of significance was set at  $p < 0.05$ .

### 3. Results

The mean age of the 773 subjects was  $60.3 \pm 11.6$  years (range 40–83 years). The age distribution of the CA (+), (–) and Noise (+), (–) subjects is shown in Table 1. The same subjects are grouped by RA (+), (–) and Noise (+), (–) in Table 2. Among 773 subjects, 28% ( $n = 218$ ) were exposed to occupational noise. Thirty percent of subjects had CA and

28% had RA. The rate of people with atherosclerosis, either CA or RA, increased with age.

The mean air conduction thresholds were compared in the Noise (–) and Noise (+) groups with either CA or RA (Table 3). In the Noise (+) group, a statistically significant deterioration in hearing was found in the CA (+) group compared with the CA (–) group at 500 and 1000 Hz (upper panel, Table 3). A statistically significant difference was observed between the RA (+) group and the RA (–) group at 125, 250, and 500 Hz in the Noise (+) group (lower panel, Table 3). Meanwhile CA or RA had no effects on hearing in the Noise (–) group. The presence of CA or RA exacerbated the hearing thresholds in noise-exposed subjects.

The ANCOVA analysis results on the main and interactive effects of noise and carotid atherosclerosis or noise and retinal arteriolosclerosis on the pure-tone threshold at each frequency are shown in Table 4. A significant main effect of CA on pure-tone threshold was observed at 8000 Hz. The effect of CA at other test frequencies was not statistically significant. A significant effect of noise and a strong effect of age were demonstrated at all measured frequencies. RA did not have a significant main effect on pure-tone thresholds at any of the test frequencies.

A significant combination effect of noise exposure and CA was found at 500 and 1000 Hz. A significant association between noise exposure and RA was found at 125, 250, and 500 Hz. Focusing on 500 Hz, the interactive effects of CA and noise exposure are graphically presented in Fig. 1a. In the CA (–) group, the mean air conduction thresholds at 500 Hz were 16.6 dB and increased to 18.0 dB with noise exposure. In the CA (+) group, the mean air conduction thresholds at 500 Hz were 16.3 dB and significantly increased to 21.3 dB with noise exposure ( $p < 0.05$ ). There was a deleterious combination of CA and noise at a hearing threshold of 500 Hz. Similarly, the joint effects of RA and

Table 1  
Number of subjects with and without carotid atherosclerosis (CA) and/or noise exposure by age.

Age	40–49 year	50–59 year	60–69 year	70+ year	Total
Noise (–), CA (–)	100 (62)	128 (60)	94 (47)	64 (32)	386 (50)
Noise (–), CA (+)	11 (7)	36 (17)	47 (24)	75 (38)	169 (22)
Noise (+), CA (–)	48 (30)	38 (18)	37 (18)	29 (15)	152 (20)
Noise (+), CA (+)	2 (1)	11 (5)	23 (11)	30 (15)	66 (8)
	161 (100)	213 (100)	201 (100)	198 (100)	773 (100)

The column percentages are indicated in parentheses.

Table 2  
Number of subjects with and without retinal atherosclerosis (RA) and/or noise exposure by age.

Age	40–49 year	50–59 year	60–69 year	70+ year	Total
Noise (–), RA (–)	103 (64)	137 (64)	97 (48)	59 (30)	396 (51)
Noise (–), RA (+)	8 (5)	27 (13)	44 (22)	80 (40)	159 (21)
Noise (+), RA (–)	46 (29)	42 (20)	44 (22)	33 (17)	165 (21)
Noise (+), RA (+)	4 (2)	7 (3)	16 (8)	26 (13)	53 (7)
	161 (100)	213 (100)	201 (100)	198 (100)	773 (100)

The column percentages are indicated in parentheses.

Table 3

Adjusted mean air conduction pure-tone thresholds (dB) for age in the better-hearing ear of subjects with and without occupational noise exposure and carotid atherosclerosis (CA) or retinal atherosclerosis (RA).

	125Hz	250Hz	500Hz	1000Hz	2000Hz	4000Hz	8000Hz	
Noise (-)	CA (-)	25.1 (24.2-26.0)	21.0 (20.0-21.9)	16.6 (15.6-17.5)	13.5 (12.4-14.5)	19.2 (18.0-20.5)	26.7 (25.2-28.2)	37.3 (35.6-39.0)
	CA (+)	25.5 (24.1-26.8)	21.3 (19.8-22.7)	16.3 (14.8-17.7)	13.4 (11.8-15.1)	20.1 (18.2-22.0)	28.3 (26.0-30.5)	40.6 (38.0-43.2)
Noise (+)	CA (-)	27.3 (25.9-28.7)	22.7 (21.3-24.2)	18.0 (16.5-19.4)	14.8 (13.2-16.5)	22.7 (20.8-24.7)	35.3 (33.0-37.7)	44.0 (41.4-46.7)
	CA (+)	27.6 (25.4-29.7)	23.6 (21.3-25.9)	21.3 (19.0-23.5)	18.5 (16.0-21.1)	26.0 (23.0-29.0)	36.8 (33.2-40.4)	45.5 (41.4-49.6)
Noise (-)	RA (-)	25.2 (24.3-26.1)	21.1 (20.2-22.1)	16.6 (15.7-17.5)	13.4 (12.3-14.4)	19.3 (18.0-20.5)	27.0 (25.5-28.4)	37.6 (36.0-39.3)
	RA (+)	25.3 (23.9-26.7)	20.9 (19.4-22.4)	16.2 (14.7-17.7)	13.7 (12.0-15.4)	20.1 (18.1-22.1)	27.7 (25.3-30.1)	39.9 (37.2-42.6)
Noise (+)	RA (-)	26.4 (25.0-27.7)	21.8 (20.4-23.2)	18.0 (16.6-19.4)	15.4 (13.8-17.0)	23.1 (21.2-24.9)	34.8 (32.6-37.0)	43.6 (41.0-46.1)
	RA (+)	30.6 (28.2-33.0)	26.7 (24.2-29.2)	22.1 (19.7-24.6)	17.6 (14.8-20.5)	25.8 (22.5-29.1)	38.8 (34.8-42.8)	47.3 (42.7-51.8)

The 95% confidence intervals are indicated in parenthesis. \*Statistically significant difference ( $p < 0.05$ ).

noise exposure at 500 Hz are graphically presented in Fig. 1b. In the RA (-) group, the mean air conduction thresholds at 500 Hz were 16.6 dB and increased to 18.0 dB with noise exposure. In the RA (+) group, the mean air conduction thresholds at 500 Hz were 16.2 dB and significantly increased to 22.1 dB with noise exposure ( $p < 0.05$ ). The combination of RA and noise was deleterious at a 500 Hz-hearing threshold.

#### 4. Discussion

In the current study, a significant main effect of CA on pure-tone threshold was observed at 8000 Hz, and RA has no significant main effect on pure-tone thresholds at any of the test frequencies.

While vascular disturbance is believed to affect hearing through a diminished cochlear blood supply, there are only a

few previous findings available regarding the association of systemic macro- or micro-vascular changes (e.g., carotid atherosclerosis and retinal arteriolosclerosis, respectively) and hearing in the general population. John et al. reported that the carotid intima-media thickness was associated with hearing disorder in the analysis of 2619 individuals from a general population sample in north-eastern Germany aged 45–81 years, even after adjustment for cigarettes per day, waist circumference, diabetes, exposure to noise, age and sex [11]. Hearing disorder was assessed by self-statements in their study, and the author mentioned it as the main limitation. Although self-statements are valid and often used in general population surveys [12], audiologic measurements provide highly advantageous information such as the affected frequency and the extent of hearing loss. Liew et al. examined the relation of retinal micro-vascular abnormalities and hearing measured by audiometry among 1511 individuals (ages 54+ years) from the Blue Mountains Eye

Table 4

Results from ANCOVA. *F*-values for the pure-tone threshold at each frequency. Objective variable: pure-tone threshold at each frequency.

	125 Hz		250 Hz		500 Hz		1000 Hz		2000 Hz		4000 Hz		8000 Hz	
	<i>F</i>	df	<i>F</i>	df	<i>F</i>	df	<i>F</i>	df	<i>F</i>	df	<i>F</i>	df	<i>F</i>	df
Noise	9.7*	1	6.9*	1	11.8*	1	9.0*	1	18.8*	1	54.2*	1	21.7*	1
CA	0.2	1	0.3	1	0.8	1	1.3	1	2.2	1	1.6	1	3.9*	1
Noise × CA	0.0	1	0.1	1	5.1*	1	4.2*	1	1.3	1	0.0	1	0.4	1
Age	144.1*	1	127.9*	1	138.8*	1	193.7*	1	313.9*	1	521.8*	1	683.4*	1
Noise	10.3*	1	7.4*	1	12.1*	1	9.1*	1	19.2*	1	55.1*	1	22.4*	1
RA	2.7	1	2.0	1	1.1	1	0.9	1	1.6	1	1.6	1	3.3	1
Noise × RA	6.6*	1	9.3*	1	7.5*	1	0.9	1	0.7	1	1.5	1	0.2	1
Age	134.6*	1	123.1*	1	139.3*	1	193.3*	1	312.0*	1	514.4*	1	671.2*	1

Explanatory variables: (upper panel) noise, CA, noise × CA, age, (lower panel) noise, RA, noise × RA, age.

\* Statistically significant ( $p < 0.05$ ).