

主論文

Is there an obesity paradox in the Japanese elderly population? A community-based cohort study of 13,280 men and women

(日本人高齢者における肥満パラドックス現象の検証－13,280人の男女を対象としたコホート研究)

[緒言]

肥満は糖尿病、高血圧、心血管疾患などのリスク因子とされており、近年その有病割合の増加は世界的な問題と認識されている。しかしながら、心不全患者や高齢者など特定の集団においては、肥満はある健康関連有害事象に対して悪影響を及ぼさないどころか、むしろ良い影響を及ぼしている可能性が報告されている。この逆説的な現象は、「肥満パラドックス」として世界的な関心を集めている。

国際的に肥満は **Body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²**と定義されているが、アジア人は欧米人と比較して体脂肪量が多く筋肉量が少ないため、欧米人よりも低い **BMI** で2型糖尿病や心血管疾患の罹患率が高くなると報告されている。そのため **WHO** は、その体組成の違いを加味し、アジア人の肥満は **BMI ≥ 27.5 kg/m²**とすべきと2004年に提唱した。

日本人高齢者において、これまでも **BMI** と生命予後の関係は研究がなされてきたが、肥満の定義や対象年齢にばらつきがあり、一致した見解は未だ得られていない。**Tamakoshi** らは、65-79歳の日本人高齢者では、**BMI ≥ 30 kg/m²**は死亡リスクとはならなかったと報告している。一方で、**Takata** らは80歳以上の日本人高齢者においては、**BMI ≥ 23.8 kg/m²**であれば死亡リスクを上げなかったと報告している。これらの研究は、対象とする年齢や標準体重の設定、肥満の定義も様々であり、日本人高齢者における肥満パラドックス現象が十分に検証されたとは言い難い。

現在、日本は世界が経験したことのない高齢社会に突入している。肥満は画一的に健康リスクと捉えられ、高齢者に対しても肥満を改めるような減量が一律に薦められることがある。しかしながら、高齢者において、肥満が生命予後のリスクとならないのであれば、減量を慎重に考慮する必要がある。今回私たちは、国際的な比較可能性も考慮し、日本人に適切な **BMI** 分類を用いて日本人高齢者の肥満パラドックス現象を検証した。

[対象と方法]

対象

1999年に一般高齢者を対象に、様々な習慣や健康状態がその後の病気や死亡率との関連を縦断的に検討する目的で静岡県高齢者コホートが立ち上げられた。静岡県の74市町村から年齢と性別で層別化した後に、無作為に300人ずつ合計22,200人が抽出され、その中から自己記入式アンケートに十分答えていた13,280人に対して、およそ3年毎(2002年、2006年、2009年)に追跡調査が行われた。

BMI分類

WHO が提唱するアジア人に適切な **BMI** 分類基準に基づいて、**BMI < 18.5 kg/m²**: 低体重群、**18.5 kg/m²-23.0 kg/m²**: 標準体重群、**23.0 kg/m²-27.5 kg/m²**: 過体重群、**BMI ≥ 27.5 kg/m²**を肥満群に対象者を割り当てた。この **BMI** 分類は2型糖尿病の有病率を比較した研究において、欧米人の肥満の定義との比較可能性は検証されている。また、日本人の成人を対象とした研究において、**BMI ≥ 27.0 kg/m²**が生命予後の危険因子であったという結果も、この **BMI** 分類基準を用いることの妥当性を支持している。

統計学的解析

記述統計は、追跡状況と **BMI** 分類毎に整理して解析を行った。研究のアウトカムは死亡とし、交絡因子としてベースライン時の年齢・喫煙習慣・飲酒習慣・運動頻度・高血圧の既往・糖尿病の既往を考えた。

推測統計を行う際には、コックス比例ハザードモデルを使ってハザード比(HR)と95%信頼区間(95% CI)を推定した。病気に関連した体重減少による逆因果を考慮し、追跡1年間未満に発生した死亡症例は解析対象から除外した。2006年と2009年に追跡不可能となった対象者は、その前の調査時までの生存者としてそれぞれ3年生存者、6.25年生存者として、生存分析に最大限解析に反映されるように配慮した。また、年齢・性別間での不均質性を考慮し、年齢(前期高齢者 65-74歳/後期高齢者 75-84歳)と性別で層別化して解析を行った。さらに感度分析として、WHOの世界基準に基づいてBMIを再分類しての解析、ベースラインでの癌既往のある対象者を除外した解析もした。統計ソフトはEZRを使用した。

倫理

本研究は2013年の9月3日に行われた岡山大学医歯薬学総合研究科の倫理審査で認められている(No. 712)。

【結果】

13,280人のうち、開始時1年間以内に死亡した189人を除外すると、9年間で1,507人の死亡が確認された。追跡状況毎に対象者を分類してベースラインを比較すると、死亡群は平均年齢が高く、低体重の男性が多く、喫煙習慣があり、運動習慣がない割合が多い傾向があった。一方、BMI毎にベースラインを比較すると、肥満群はやや女性・非喫煙者・運動習慣がない割合が多かった。

標準体重を対照群とした全死亡のHRはそれぞれ、肥満群0.86(95% CI:0.62-1.19)と過体重0.83(95% CI:0.73-0.94)、低体重1.60(95% CI:1.40-1.82)であった。年齢・性別で層別分析を行うと、男性の前期高齢者、後期高齢者の肥満群のHRはそれぞれ0.56(95% CI:0.25-1.27)、0.78(95% CI:0.41-1.45)と統計的には有意ではないが、全体で解析した結果よりもさらにHRは低い傾向にあった。一方、女性の前期高齢者、後期高齢者の肥満の死亡HRはそれぞれ1.53(95% CI:0.73-3.20)、0.93(95% CI:0.53-1.64)と全体の結果よりもHRは高い傾向であった。

癌の既往のある対象者を除外した解析では、結果に大きな変化はみられなかった。WHOの標準的なBMI分類での解析では、肥満群が極端に少ないため、有用な解析はできなかった。

【考察】

本研究においては、統計的には有意な差ではなかったが、標準体重群に比して肥満群は死亡リスクを下げる傾向がみられた。この結果は、肥満は死亡リスクを下げないまでも、少なくとも上げていないと解釈でき、日本人高齢者においても肥満パラドックス現象が認められたと言える。そしてこの日本人高齢者における肥満パラドックス現象は、男性において強く、女性において弱くなる可能性が示唆された。

本研究結果は、過去の日本人高齢者の研究結果とおおむね一致したが、MatsuoらのBMI \geq 27.0 kg/m²が死亡リスクをあげたという研究とは反する結果となった。結果が相違した原因として、比較的本研究の対象者が高齢であったことが挙げられる。Wangらの研究では、肥満と死亡の関係は年齢とともに減少していくと報告しており、対象者が高齢であるほど肥満パラドックス現象がみられやすいと推測できる。また、本研究は標準体重を比較的広く設定していたが、Matsuoらの研究では、標準体重を20-22.9 kg/m²と狭く設定していたことも結果の相違を引き起こしたと考えられる。標準体重でも低体重であった場合には死亡HRが高いと報告されており、狭い標準体重を基準としたため、肥満群のHRが相対的に上がった可能性が考えられる。

本研究の注目すべき結果として、男性により強く肥満パラドックスが示唆されたことが挙げられる。これは過去の日本における研究でも同様の結果が報告されており、平均余命の違いが反映されている可能性がある。本研究でも、女性の前期高齢者において肥満群のHRは高い結果であった一方で、後期高齢者においてHRは下がっていた。この結果は、平均余命の違いで説明できる根拠となり、本研究では対象外であった85歳以上の高齢者を対象とすれば、女性にも肥満パラドックスが認められる可能性もある。

肥満パラドックスが起こる明確な理由は、今のところわかっていない。ひとつには、早期死亡に至らなかった比較的生命力の強い肥満高齢者が対象となっている可能性がある。また、高齢者では肥満による健康問題よりもサルコペニアによる問題の方が、生命予後に影響を与える可能性があり、そのデメリットが肥満のリスクを打ち消して肥満パラドックスを引き起こしているとも推測されている。本研究でも、低体重群は

明らかに生命予後が悪かったことから、サルコペニアによる問題がこの現象を引き起こしている可能性がある。また、喫煙もひとつの要素と考えられている。Andrew らは、喫煙が体重減少の原因となり、心血管疾患をはじめ様々な健康有害事象の原因でもあるため、喫煙が交絡となって肥満パラドックス現象が生じている可能性も報告している。本研究では経過中の喫煙状況の把握まではできていないが、喫煙も調整した解析でも結果が変わらなかったために、喫煙による交絡の影響だけでは説明できないと考える。

本研究は自己記入式のアンケートによる BMI 算出であり、一般的にはやや低く報告される傾向があるが、過去に行われた大規模コホート研究において、高齢者は若年者に比べてアンケートによる BMI は概ね正確だということが報告されている。また、本研究では研究開始時の BMI と死亡の関連のみをみており、研究中の BMI の軌跡は考慮されていない。Murayama らは経年的な BMI の変化と死亡の関連を日本人高齢者で検証した結果、研究開始時の高 BMI は、BMI の経年変化に関わらず死亡リスクの減少と関連していると報告している。これは、本研究の結果と合致している。

[結論]

日本人高齢者では肥満は死亡リスクとはならず、肥満パラドックスがみられた。日本人肥満高齢者において減量プログラムを実施する際には、画一的にはなく、慎重に方法を検討することが望ましい。