

特集

脂質測定値の標準化と精度維持

企画：中村雅一

Nakamura Masakazu

大阪府立健康科学センター脂質基準分析室ディレクター

高脂血症治療において、脂質管理目標は、総コレステロール値200mg/dL未満、LDLコレステロール値120mg/dL未満、トリグリセライド値は150mg/dL未満、HDLコレステロール値40mg/dL以上とされている。

言うまでもなく、これら脂質値は治療効果を判定する重要な指標となり、検査施設によって測定値が異なったり、同一施設内でも毎回の正確さが違っていたりすれば、適切な治療は実現できない。それは脂質値に関連した臨床試験を実施するうえでも同様で、脂質値を“正確”に、しかも“精密”に測定することが不可欠である。

そのため欧米では、40年以上も前から、基準分析法を中心にした脂質値の標準化に取り組んできた。また、WHO(世界保健機関)の要請により、米国CDC(疾病対策予防センター)と、日本を含めた8カ国の国際的なネットワークが構築されている。わが国でこの国際ネットワークに参加し脂質の標準化に貢献しているのは、大阪府立健康科学センター脂質基準分析室である。

本特集では、同基準分析室の活動および脂質標準化プログラムの概説を中心に据え、関係者のコメントを添えながら標準化の重要性を述べる。(編集部)

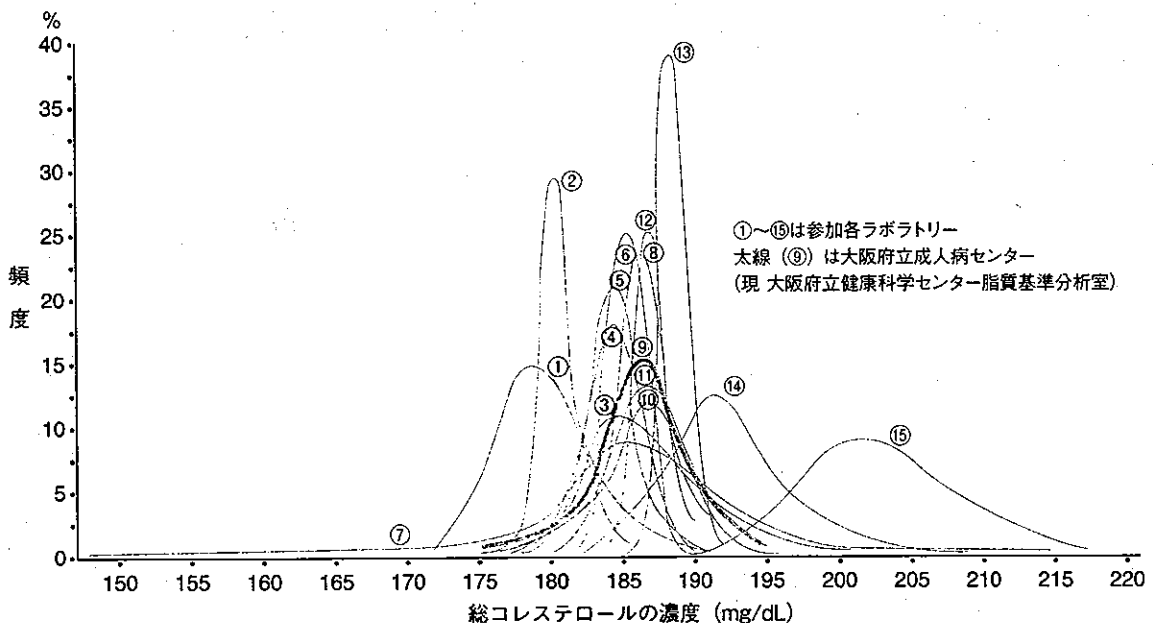


図1 わが国(1980年代初頭)における血清総コレステロール値の精度管理成績 -参加15ラボラトリーの測定値の分布-(日循協誌1986;21:318)

1. 標準化とは何か

健康診断の結果には、当然のごとく脂質値が含まれている。受検者は検査値と基準値を見比べ、一喜一憂する。数カ月前、『こんなにおかしいコレステロール基準』という記事が『週刊朝日(2004.2.13)』に掲載され、論議を呼んだ。『コレステロールの数値目標の基準が低すぎるのではないかと、数値を下げると本当に心筋梗塞を防げるのか、必要のない人にも低下薬(スタチン類)を飲ませて巨額の医療費が無駄になっていないか』と、同誌編集部が問題提起を行ったのである。日ごろ、コレステロール値の高さに苦慮している者にとっては、やるせない話である。

小特集は“脂質値”がテーマであるが、この記事のようにコレステロールの基準値を問題にするのではないことを、まず明記しておきたい。基準値の線引き以前の問題、すなわち脂質測定の正確さ、精密さにかかわる“標準化と精度維持”がテーマである。なぜなら、標準化がなされていない多施設の検査値から推計された基準値では信頼性が低く、日常診療に耐えうるものにはなりにくいからである。

ところで、脂質値は施設間で本当に差があるのだろうか。

◆現状の脂質測定値は施設間で約10%の差◆

前頁の図1は、筑波大学名誉教授で大阪府立健康科学センター顧問の小町喜男氏が示してくれた、1980年代初頭に行われた血清総コレステロール値の精度管理成績である。太線が大阪府立成人病センターで、参加15施設のほとんどが185mg/dL前後に集中している。しかし、そのなかには測定値が大きく異なる、つまり正確度に問題がある所、あるいは測定値の分布の幅が広い、つまり精密度に問題がある所なども、散見された。

防衛医科大学校名誉教授の中村治雄氏も、標準化の必要性を痛感しているひとりである。

「埼玉県で主要な約40の病院に、サンプルとなる凍結血清を送り、測定してもらったことがある。200mg/dLであるべきコレステロール値が、ある施設では240mg/dLであったり、160mg/dLであったり、かなりのバラツキがあった。各施設でひとりの患者のコレステロール値の変動をみるだけなら問題はそれほど大きくないが、臨床試験を実施するには障

壁となる。」

脂質値に関し、大阪府立健康科学センター脂質基準分析室のディレクターの中村雅一氏によれば、現在はこれほどではないものの、施設間で5~10%程度の差は出るという。

◆サーベイから標準化へ◆

施設間のバラツキを調べる、ここまでならサーベイである。例えば日本医師会は、脂質値に限らず、臨床検査値全般について、臨床検査精度管理調査を1967年から実施している。

では、サーベイと標準化は、どのように違うのか。

臨床検査における精度管理は、評価を行う主体によって2つに分けられる。つまり、検査室をもつ施設独自で評価する内部精度管理と、第三者機関による評価を受ける外部精度管理である。前者の主な目的は、測定値の精密さ(再現性)の維持とその管理に、後者のそれは測定値の正確さにある。測定値の精密さや正確さを客観的に評価するための手段として、各種測定値の品質管理システムが考案されている。

評価手段を、検査室のもつ技術のレベルに応じて3段階に分類すると、以下ようになる。

第1段階： 測定項目全般を対象とした測定精度のアウトラインを把握するための精度管理調査(サーベイ、quality control survey)。

第2段階： 特定の検査項目を重点的に技術的な習練度向上を目指した熟達度試験(proficiency testing program)。

第3段階： 長期間にわたる臨床試験や疫学研究を対象とした正確度と互換性を図るための標準化(standardization)。

中村雅一氏は、しばしば混同されがちなサーベイと標準化について、「2つは意図する役割が異なっている。疫学研究でリスクファクターとなる検査値、例えば動脈硬化のリスクファクターとされる脂質値に対しては第3段階の標準化は不可欠であるが、リスクファクターほどの意義をもたないが、診断や治療に欠かせない検査項目は第1段階のサーベイで十分である。」

脂質の標準化はなぜ必要か

大阪府立健康科学センター

中村雅一

Nakamura Masakazu

佐藤眞一

Sato Shin-ichi

嶋本 喬

Shimamoto Takashi

脂質の標準化はなぜ必要か、その主な理由として、次の3つを挙げることが出来るであろう。

①動脈硬化性疾患診療ガイドラインとの関連性

わが国における動脈硬化性疾患診療ガイドライン(2002年版)によれば、スクリーニングのための高脂血症の診断基準(血清脂質値:空腹時採血)は、総コレステロール値が220 mg/dL以上、HDLコレステロール値が40 mg/dL未満、LDLコレステロール値が140 mg/dL以上、トリグリセライド値が150 mg/dL以上と規定されている。この診断基準は、欧米のガイドラインとも類似性が高い。脂質の測定値は診断や治療をする際の重要な指標であり、検査施設によって測定値が異なったり(正確度の問題)、同一施設内でも測定値の再現性が悪かったりすれば(精密度の問題)、適正な診療は期待できない。仮に、総コレステロール値が3%高く測定されたときを考えると、本来214mg/dLで健常と判定される人の血清が誤って220mg/dLと測定され、これにガイドラインを適用した場合、高脂血症と診断されてしまう危険性がある。測定側におけるこのようなミスを防ぐ意味において、検査施設における継続的な脂質の標準化が必要である。

さらに、標準化が全国の検査室に普及して精密度と正確度が安定化すると、施設間で検査データを共有化できるとされており、採血と医療費の面で患者負担の軽減に役立つことも期待される。

②研究成果の論文化

長年にわたる内外の疫学研究や臨床試験は、心血管系疾患の発症に関与する重要なリスクファクターや新しい知見を次々と明らかにしてきた。リスクファクターでは、Lp(a)、レムナトリポ蛋白、ホモシステイン、small dense LDL、C反応蛋白、血清アミロイドA蛋白、催凝固因子(t-PA、プラスミノゲン活性化因子インヒビター1、フィブリノーゲン)などである。研究を通じて抽出されたリスクファクターや新知見は最終的に論文化され、世界に公表されるであろう。そのとき、仮に測定成績が正確性に欠け、共同研究に参加し

た施設間での比較可能性にも耐えられないものであるとすれば、長年の営々たる努力と研究にかけた経費は、一挙に吹き飛んでしまうことにもなりかねない。

しばしば混同されるが、精度管理調査と標準化は、その果たす役割がそれぞれ異なる。欧米の学術雑誌にこれまで発表された心血管系疾患に関する研究成果の約70%が、研究の最初から最終まで米国CDC(疾病対策予防センター)の脂質標準化プログラムに参加しており、正確性と互換性が保証された成績を使って解析する方法を採ることが一般化している。欧米諸国では、標準化が研究の基礎として重要であると認識されている証拠である。CDCによる標準化を徹底化したケースは、LRC-CPPT(Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial)、MRFIT(Multiple Risk Factor Intervention Trial)、CARE(Cholesterol and Recurrent Events)、WOSCOPS(West of Scotland Coronary Prevention Study)など、枚挙にいとまがない。わが国の学術研究の多くが、標準化の必要性和重要性をきちんと認識しているとは言いがたい傾向にある。標準化によるエビデンスがわが国発の研究成果に明確に示されていないことが、欧米の学術雑誌に掲載される機会を自ら小さくしているのではないだろうか。

③国民健康・栄養調査(循環器疾患基礎調査)における測定精度の長期観測とNHANESとの互換性

大阪府立健康科学センターは、厚生労働省によって毎年11月に実施される国民健康・栄養調査と、過去3回(1980年、1990年、2000年)の循環器疾患基礎調査に協力し、CDCの判定基準に照らして脂質の測定精度の長期観測をモニターしてきた。その結果、国民のコレステロール値やHDLコレステロール値の経年変動を国際基準で正確に追跡することが出来、米国の全国健康・栄養調査であるNHANES(National Health and Nutrition Examination Survey)とも相互比較することを可能とした。このように、国際レベルでの標準化は、国による健康状況や疾病動態に関する長期観測の基礎資料としても有用である。

◆標準化の原則◆

これまで述べてきたように、標準化は付加価値をつけることでもあり、その目標は次の3つである(表1)。

- ①測定値が国際的な互換性 (comparability) をもつこと
- ②測定値が正確 (accuracy) であること
- ③測定値が精密 (precision) であること

「サーベイでは、外部精度管理の本来の目的である互換性と正確性という、標準化の根幹にかかわる問題が真正面から取り上げられていないのではないかと、中村氏は指摘する。

一方、「精密性に関しては、今日の測定技術や機器の進歩により十分な成果が得られていると思われるので、検査室の内部精度管理で得られる標準偏差や変動係数を信頼してもよいのではないかと、サーベイの果たす役割を評価する(表2)。

わが国において、標準化という用語がしばしば規格化や標準的測定法の策定などと混同されてはいないだろうか。

日本臨床化学会標準品情報専門委員会の定義では、標準化 (standardization) とは、『標準を設定し、これを活用する組織的行為』とされる。つまり、この組織的行為とは、伝達性とトレーサビリティの組み込まれた標準化プログラムを現実運用して、標準化を図る行為となる(伝達性とトレーサビリティについては後述)。

標準化を実施するには、下記の6つの原則が重要である。

- ①基準分析法の運用
- ②標準物質の存在
- ③標準化プログラムの運用
- ④新鮮血清の使用
- ⑤測定成績の解析ソフトの開発

表1 標準化の目標

- 1 国際的な互換性
わが国の成績はどの程度世界に通用するのか
- 2 正確性
疫学研究、臨床試験、臨床検査
動脈硬化性疾患診療ガイドライン
検査データの共有化の可能性
- 3 精密性
検査室内部の精度管理を信頼する

⑥測定精度の判定基準の確立

これらの原則がうまく機能して初めて、標準化という組織的行為が、本来の機能を発揮するという。これらのなかで、特に③の標準化プログラムと⑥の判定基準は重要である。

◆米国の例◆

米国におけるコレステロール値の標準化を例にとり、説明してみよう。米国では、40年以上も前から、心筋梗塞や脳卒中などの心血管系疾患の制圧と予防に、国レベルで取り組んできた。Framingham Heart Disease Epidemiology Studyをはじめ、多くの疫学研究がなされ、脂質の標準化を求める声も強かった。米国初の脂質標準化プログラムは、1961年に構築されたCooperative Cholesterol Standardization Program (CCSP)で、後にCDC-NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) Lipid Standardization Program (LSP)に発展して、今日に至っている。

現在、CDCの標準化という組織的行為は、次の2つの脂質標準化プログラムにより具体化されている(図2)。

表2 標準化とサーベイの比較

比較項目	標準化 (Standardization)	精度管理調査 (Survey)
①基準分析法	あり	なし
②標準物質	あり	なし
③標準化プログラム	あり	なし
④試料	新鮮血清	製造血清 (新鮮血清もあり)
⑤解析ソフト	あり	なし
⑥判定基準	あり	なし
(7) 目標値	あり	サーベイ参加者の合意値
(8) 対象項目	限定的	全般的 (多項目)

- ① CDC-NHLBI Lipid Standardization Program
- ② Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN)

LSPの対象となるのは疫学調査研究施設および理学・薬学研究施設である。一方、CRMLNは1990年に構築された国際的なネットワークで、わが国では大阪府立健康科学センター脂質基準分析室が参加している。

◆基準分析法◆

脂質標準化プログラムのなかで、重要な位置を占めるのが基準分析法である。

米国で機能している脂質コレステロール値の標準、つまりコレステロール値の正確さの基盤 (accuracy base) とする基準分析法として、商務省に所属するNIST (National Insti-

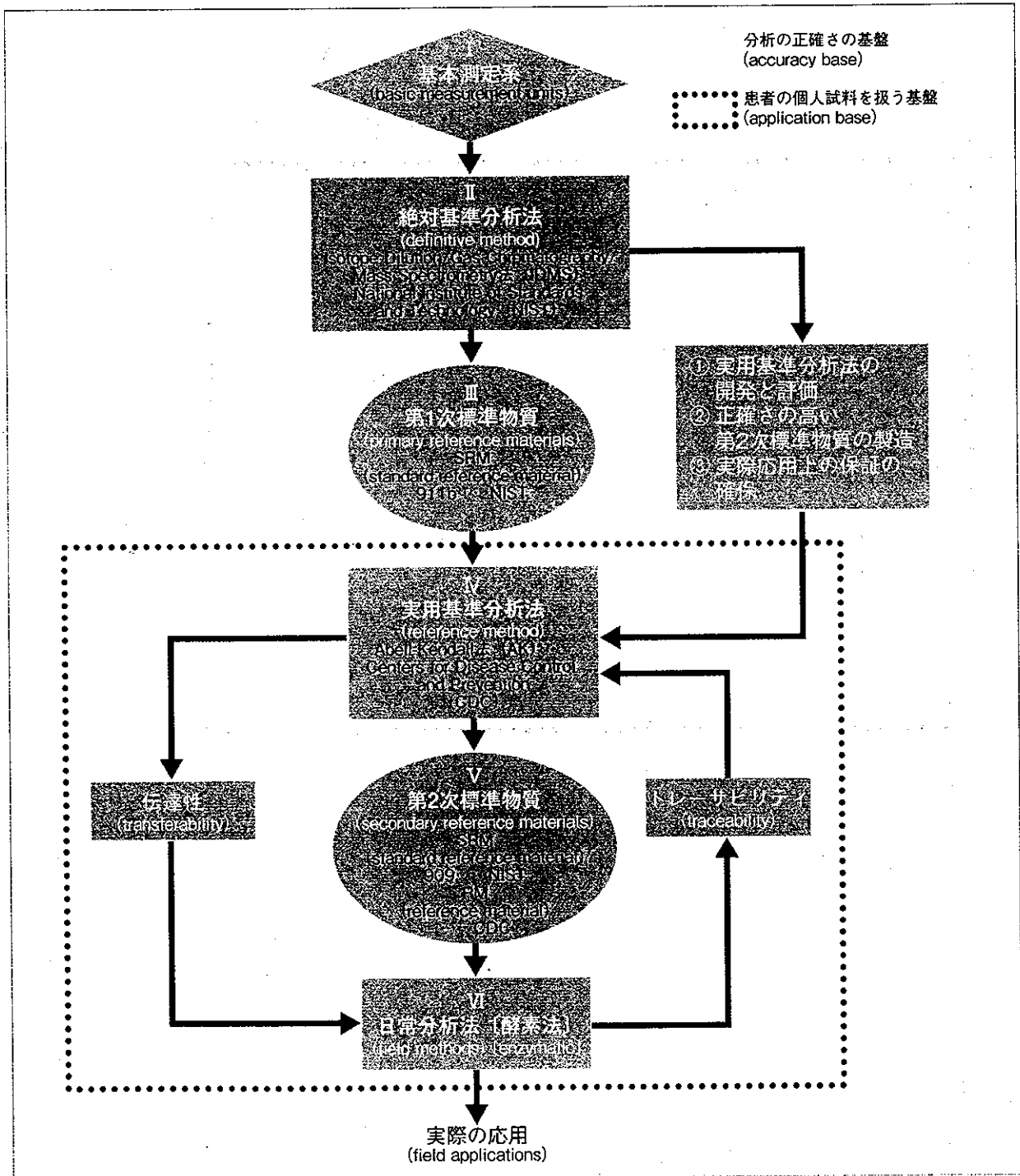


図2 米国における National Reference System for Cholesterol (NRS/CHOL)

tute of Standards and Technology) が担当する Isotope Dilution/ Gas Chromatography/Mass Spectrometry 法による絶対基準分析法 (definitive method) と、保健社会福祉省 (U. S. Department of Health and Human Services) に属する CDC が担当する Abell-Kendall 法による実用基準分析法 (reference method) の2つが、相互補完的な関係で使用されている。

コレステロールの基盤で確定された正確性は、標準物質や血清などの被検物と標準化プログラムという媒体を通じて、①コレステロールの測定体系のうえで高位 (基準分析法) の正確さを順次下位 (比較対照法、日常分析法など) のものに合わせていく伝達性 (transferability) と、②測定体系のうえでより高い正確さに下位から次々と合わせていくトレーサビリティ (traceability) という、それぞれ逆方向の2つの経路によって、確保されていく (図3、4)。

つまり、欧米における標準化は、以上のように厳密な条件を満たすものに限定して用いられている。すなわち、標準化の目標が、第1に正確性、第2に国際的な互換性に力点が置かれているのである。そのため、今後増加が見込まれる国際共同研究では、1国の内部での標準化では不十分であり、国際的な連携へと進展して、国際的なネットワークが形成される必要性が容易に理解できよう。

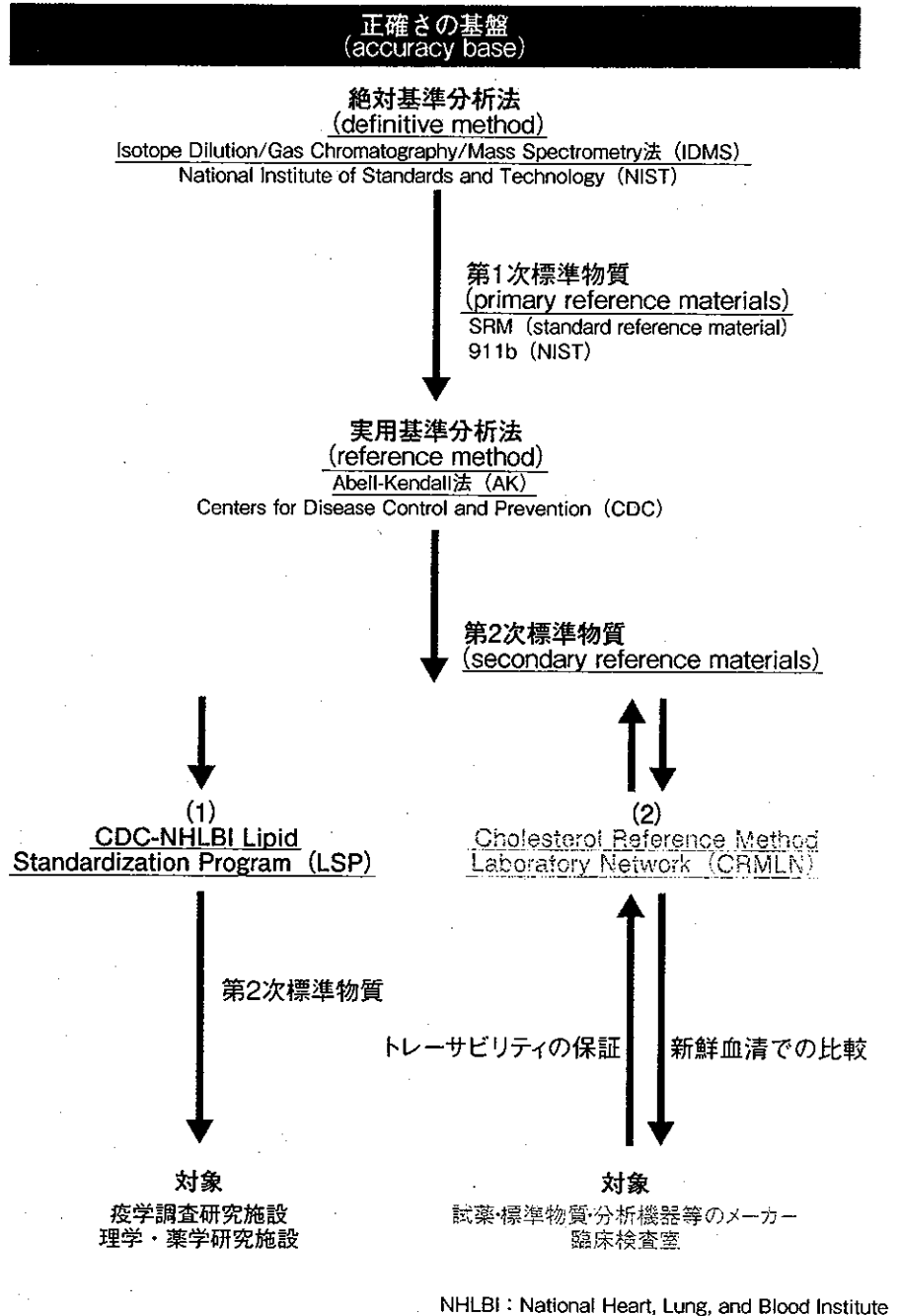


図3 米国における総コレステロール値の正確度の伝達システム

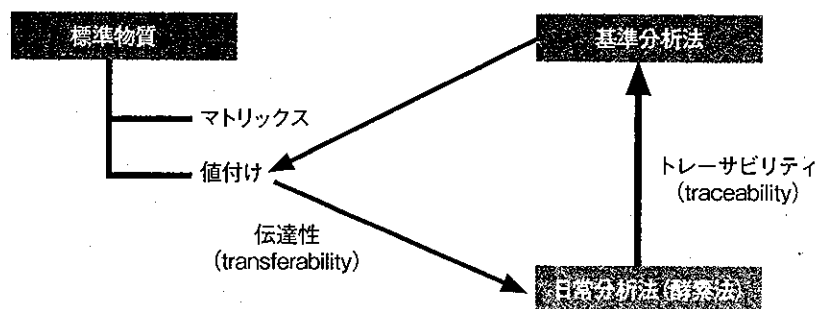


図4 標準物質と基準分析法、日常分析法 (酵素法) の相互関連

2. 脂質標準化の国際ネットワーク

国際的な脂質標準化プログラムとして、現在、着実に成果をあげているシステムに、CDC(疾病対策予防センター)が組織するUS National Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN)がある。CRMLNは、2004年6月現在、わが国も含め世界8カ国の合計10の基準分析室から構成されている(表3)。

◆主な対象は試薬・標準物質・分析機器などのメーカー◆

CDCは単独で標準化を実施するのではなく、次の組織などから支援と協力を受けている。

- ① 米国政府の商務省に所属するNIST (National Institute of Standards and Technology)
- ② 健康社会福祉省に所属するNHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute)
- ③ 学術組織であるAACCC (American Association for Clinical Chemistry : 米国臨床化学会)
- ④ 学術組織であるNCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)

またCDCは、WHO(世界保健機関)の協力機関(WHO Collaborating Center)としての指定を受け、専門的指導機関として世界的に貢献する。

このCRMLNでは、標準化は検量用標準血清と試薬を組み合わせて市販し、その製品に責任をもつ試薬メーカーを通じて、エンドユーザーである臨床検査室に波及させるのが最も効果的であるとの考えから、プロトコルが作成されている(表4)。したがって、欧米における標準化の対象は試薬・標準物質・分析機器を含めたメーカーである。

表4に示すように、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセライドの4項目ともメーカーを対象とした標準化プログラム(Phase-3)が整備されているが、臨床検査室を対象にしたプロトコルは、総コレステロールに限られている(Phase-1)。

プロトコルを通じて得られる成果には高度な統計解析が行われ、判定基準を満たせば国際的な効力をもつ認証書が授与される。米国では、メーカーに対し、認証書の取得はFDA(米国食品医薬品局)による製品販売認可条件のひとつとされている。

Phase-3による標準化の成果は、CDCのホームページ(<http://www.cdc.gov/nceh/dls/crmln/crmln.htm>)に公表される。

表3 CRMLN参加基準分析室(2004年6月現在)

米国グループ:	NWLR, Northwest Lipid Research Laboratories, Seattle, WA PBRF, Pacific Biometrics Research Foundation, Seattle, WA WCLR, Wadsworth Center for Laboratories and Research, Albany, NY
外国グループ:	LRL, Lipid Reference Laboratory, Rotterdam, The Netherlands (オランダ) OMC, 大阪府立健康科学センター (日本、大阪) IB, Institute of Biochemistry, Glasgow, UK (イギリス) CEQAL, Canadian External Quality Assessment Laboratory, Vancouver, Canada (カナダ) HSR, H.S. Raffaele, Milano, Italy (イタリア) FBA, Fundación Bioquímica Argentina, La Plata, Argentina (アルゼンチン) BIG, Beijing Institute of Geriatrics (中国、北京)

CRMLN : US National Cholesterol Reference Method Laboratory Network

表4 CRMLNの標準化プログラム

対象	Phase	標準化項目	実用基準法	第二次標準物質	標準化プロトコル	NCEPによる判定基準		
						正確度	精密度	総合誤差
メーカー	3	TC	Abell-Kendall法	CDC Frozen Pools NIST SRM909	総コレステロール用標準化プロトコル (Nov 2002)	±3% RV	CV ≤ 3%	≤ 8.9%
メーカー	3	HDL	DCM	CDC Frozen Pools	HDLコレステロール用標準化プロトコル (Nov 2002)	±5% RV	CV ≤ 4%	≤ 13%
メーカー	3	LDL	BQ法	CDC Frozen Pools	LDLコレステロール用標準化プロトコル (Jan 2003)	±4% RV	CV ≤ 4%	≤ 12%
メーカー	3	TG	DCM	CDC Frozen Pools	トリグリセライド用標準化プロトコル (Dec 2003)	±5% RV	CV ≤ 5%	≤ 15%
臨床検査室	1	TC	Abell-Kendall法	CDC Frozen Pools NIST SRM909	総コレステロール用標準化プロトコル (June 1994)	±3% RV	CV ≤ 3%	≤ 8.9%

CRMLN : US National Cholesterol Reference Method Laboratory Network

DCM : Designated Comparison Method (比較対照法)

NCEP : National Cholesterol Education Program
(米国コレステロール教育プログラム)

RV : Reference Value (目標値)

BQ : Beta-Quantification

NIST : National Institute of Standards and Technology

SRM : Standard Reference Material (標準物質)

CV : Coefficient of Variation (変動係数)

COMMENT : 試薬メーカーから

脂質標準化の認証取得は 世界共通のものさしを得ること

日野浩一

Hino Koichi

第一化学薬品株式会社検査薬営業統括部
マーケティング部プロダクトマネージャー

●脂質標準化プログラムは世界共通のものさし

当社は1995年、世界に先駆けてLDLコレステロール(LDL-C)の直接法による試薬を完成させた。従来、煩雑な操作を必要とする超遠心法や計算式による推定値を使用していたが、この開発により汎用の自動分析装置での測定が可能になった。

私たち試薬メーカーが販売戦略を決定する際に、脂質標準化プログラムの存在は大きな意味をもっている。試薬メーカーにとって脂質標準化プログラムは、グリニッジ天文台の標準時計のようなものだ。この共通のものさしによって、試薬を開発する際の精度の調整が容易になる。もしプログラムがなければ、各社でそれぞれのものさしを構築しなければならない。また、当社は欧米にディストリビューターを擁しており、米国CDC(疾病対策予防センター)の標準化を受けることは不可欠である。海外での販売にも、この脂質標準化の認証取得は大きな武器となっている。

また、いったん脂質の標準化を受けると、有効期限が2年間と定められている。したがって、2年に1回、認証試験を受けることになり、正確度の再確認が出来、精度の維持が可能になる。

●試薬メーカー向けの国際標準化プロトコル

US National Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN) の国際標準化プロトコルは、トレーサビリティ (traceability: 追跡可能性) を実行するために、正確度の判定に重点が置かれている。試薬メーカーを対象にしたプロトコルはフルサイズ版 (Phase-3) で、TC、HDLコレステロール (HDL-C)、LDL-Cが対象項目である。標準化用の血清は、われわれメーカー側が新鮮血清を準備し、基準分析室に発送することになっている。

判定基準は、TCについて正確度は±3%以内、精密度 (CV) が3%以下、総合誤差 (TE) 8.9%以下と決められ、HDL-Cについては順に±5%以内、4%以下、13%以下となり、LDL-Cに関しては順に±4%以内、4%以下、12%以下と定められている。

当社がCRMLNの認証を受けたことで、顧客には、「小社の製品を使用すれば、CDCが推奨している値が出る」と説明でき、顧客獲得のための付加価値を得た。また、当社の試薬が100%のシェアを占めているわけではないので、同様のメーカーすべてが脂質標準化を受けることにより、どのメーカーの試薬、自動分析装置を使用しても適正な脂質の値が得られることになり、患者さんのメリットにもなる。

Thinness Among Young Japanese Women

Hidemi Takimoto, MD, Nobuo Yoshiike, MD, Fumi Kaneda, MS, RD, and Katsushi Yoshita, RD, PhD

Obesity has become a major health problem worldwide in recent years. Health professionals have made efforts to inform the public about the adverse health outcomes of obesity and have emphasized the importance of being "slim." However, such health education programs may produce unfavorable outcomes in some populations, such as young women, because their desire for thinness is greater than that of other age groups.^{1,2} Fear of being fat may induce unnecessary attempts to reduce body weight,³ producing thinness that in some cases is associated with nutritional deficiencies, irregular menstruation, and eating disorders.⁴⁻⁶ Although the adverse health outcomes of thinness or underweight in industrialized countries are not as clear as those associated with obesity, several studies suggest increased mortality in underweight compared with normal weight subjects, as described in cohort studies involving mainly middle-aged or elderly populations.⁷⁻¹¹ Previous studies suggest that underweight in women of childbearing age is a risk factor for adverse pregnancy outcomes, such as intrauterine growth-restricted or low-birthweight infants.¹²⁻¹⁴

Yoshiike et al.¹⁵ reported a declining trend in the average body mass index (BMI) (in kilograms per square meter) of adult women (aged 20-39 years) over 1976 to 1995 on the basis of their analysis of nationwide data from the National Nutrition Survey, Japan (NNS-J). However, in this study, there was insufficient discussion of (1) whether this trend could be related to the population size of the participants' residence area; (2) whether this trend was starting at younger ages; and (3) whether these changes were caused by an increase in the proportion of extremely thin (BMI < 17 kg/m²) subjects. Therefore, we performed in-depth analyses focusing on women aged 15 to 29 years to describe the changes in anthropometry of Japanese women.

Objectives. We described changes in body mass index (BMI) and the prevalence of thinness among young Japanese women (aged 15-29 years) from 1976 to 2000 by reanalyzing the nationwide data in the National Nutrition Survey, Japan.

Methods. We used height and weight data sets for 30903 nonpregnant, non-lactating women during the 25-year period. We calculated the mean values of BMI and the prevalence of thinness for 3 age groups (15-19, 20-24, and 25-29 years of age).

Results. Changes in BMI per 10 years were -0.17 kg/m², -0.22 kg/m², and -0.34 kg/m² for each age group, respectively. Extreme thinness (BMI < 17 kg/m²) increased from 2.4% in 1976-1980 to 4.2% in 1996-2000.

Conclusions. Further studies regarding topics such as increased smoking prevalence are needed to identify the underlying causes of increasing thinness. (*Am J Public Health.* 2004;94:1592-1595)

METHODS

We evaluated 30903 nonpregnant, non-lactating women (aged 15-29 years) for whom information on height and weight was available and who were participants in the NNS-J between 1976 and 2000. The NNS-J is an annual nationwide survey that covers approximately 5000 households in randomly selected census units defined by the Ministry of Health, Labour, and Welfare¹⁶ and provides the largest available nationally representative sample with which to monitor dietary intakes, lifestyle factors, and selected biological indicators of Japanese people including anthropometric measurements.

The subjects were divided into 3 age groups (15-19, 20-24, and 25-29 years of age) and were also divided according to the location of their residence (metropolitan, cities, and small towns), which were defined according to population size. Twelve major cities so designated by government ordinance and 23 Tokyo Metropolitan Wards were defined as *metropolitan*, municipalities with 50000 to 1000000 residents were defined as *cities*, and those with fewer than 50000 residents were defined as *small towns*. The census units were not always the same every year; therefore, the chance of selecting the same subjects twice was small over the 25-year period.

To evaluate the prevalence of thinness, we defined a BMI of 18.5 kg/m² as the cutoff

for thinness according to the criteria set by the Japan Society for the Study of Obesity.¹⁷ Furthermore, we analyzed the prevalence of extreme thinness using a BMI cutoff of 17 kg/m².

To evaluate the trend in mean height, weight, and BMI, a general linear model was used to obtain the increment of each parameter per 10 years, as previously described by Yoshiike et al.¹⁵ Logistic regression analysis was used to investigate trends in the prevalence of thinness across survey year periods within the same age and residential area group. All statistical analyses were performed with the SPSS statistical package program (SPSS Inc, Chicago, Ill).

RESULTS

The mean height, weight, and BMI values for each survey year period, grouped according to subject age range and residential area, are shown in Table 1. Increases in mean height were significant in all age and residential area groups. Significant increases in weight were observed in only 3 groups: those aged 15 to 19 years in small towns and those aged 25 to 29 years in both cities and small towns. A trend of decreasing mean BMI was significant for all groups of young women, except for subjects in the 15- to 19-year-old group who lived in small towns. The greatest decrease was observed in subjects aged 25 to 29 years in met-

RESEARCH AND PRACTICE

TABLE 1—Changes in Height, Weight, and Body Mass Index Among Young Japanese Women: 1976 to 2000

	1976-1980			1981-1985			1986-1990			1991-1995			1996-2000			Changes per 10 years		P
	No.	Mean	SD	No.	Mean	SD	No.	Mean	SD	No.	Mean	SD	No.	Mean	SD	years	95% CI	
Height (cm)																		
15-19 y																		
Metropolitan	453	156.3	5.2	434	156.8	5.4	424	157.5	5.1	434	157.5	4.9	294	158.3	5.1	0.93	(0.61, 1.25)	<.01
Cities	1154	156.2	5.0	1168	156.9	4.9	1287	157.5	5.2	1096	157.9	5.0	815	157.6	5.2	0.85	(0.66, 1.05)	<.01
Small towns	1202	155.7	5.1	962	156.8	5.1	768	157.0	5.3	596	157.6	5.4	492	157.6	5.0	1.02	(0.79, 1.25)	<.01
Total	2809	156.0	5.1	2564	156.9	5.1	2479	157.4	5.2	2126	157.8	5.1	1601	157.7	5.1	0.95	(0.81, 1.08)	<.01
20-24 y																		
Metropolitan	438	156.1	5.2	363	157.4	5.4	348	157.8	5.2	396	158.1	4.7	317	158.7	5.3	1.18	(0.85, 1.51)	<.01
Cities	860	155.6	5.2	767	156.9	5.0	848	157.5	5.7	929	157.8	5.2	834	158.0	5.3	1.17	(0.94, 1.39)	<.01
Small towns	819	155.2	5.3	625	156.0	5.3	462	157.4	5.3	443	157.7	5.5	366	157.6	5.7	1.37	(1.09, 1.65)	<.01
Total	2117	155.6	5.2	1755	156.7	5.2	1658	157.5	5.5	1768	157.9	5.2	1517	158.1	5.4	1.27	(1.12, 1.42)	<.01
25-29 y																		
Metropolitan	553	154.9	5.2	351	155.9	5.2	358	157.1	5.1	385	158.0	5.3	363	158.5	5.1	1.83	(1.53, 2.13)	<.01
Cities	1426	154.3	5.0	1034	156.0	5.2	961	157.1	5.1	839	157.3	5.7	869	158.2	5.3	1.86	(1.67, 2.06)	<.01
Small towns	1120	154.2	5.6	785	155.5	5.3	583	156.2	5.3	447	157.2	5.3	435	157.5	5.4	1.75	(1.49, 2.00)	<.01
Total	3099	154.3	5.3	2170	155.8	5.3	1902	156.8	5.2	1671	157.4	5.5	1667	158.1	5.3	1.85	(1.71, 1.99)	<.01
Weight (kg)																		
15-19 y																		
Metropolitan	452	50.6	6.8	434	50.7	6.5	423	50.9	6.2	433	50.6	6.1	293	50.7	6.8	0.12	(-0.29, 0.53)	.57
Cities	1150	51.0	6.3	1168	51.1	6.9	1286	51.4	6.4	1095	51.6	7.0	809	51.0	6.9	0.11	(-0.15, 0.37)	.42
Small towns	1202	51.1	6.5	962	51.8	7.1	768	51.6	6.8	596	52.4	8.6	492	51.9	7.5	0.47	(0.15, 0.79)	<.01
Total	2804	51.0	6.5	2564	51.3	6.9	2477	51.4	6.5	2124	51.6	7.4	1594	51.2	7.1	0.19	(0.01, 0.37)	.04
20-24 y																		
Metropolitan	436	50.2	6.9	363	50.9	6.9	346	50.4	6.6	395	50.7	6.8	316	50.8	7.0	0.24	(-0.20, 0.67)	.28
Cities	856	50.2	6.3	767	50.7	7.2	847	50.2	6.8	927	50.5	6.9	831	50.9	7.6	0.29	(-0.00, 0.59)	.05
Small towns	817	50.7	7.2	625	50.6	7.4	462	51.2	7.6	443	50.8	7.2	366	51.4	7.7	0.38	(-0.01, 0.77)	.05
Total	2109	50.4	6.8	1755	50.7	7.2	1655	50.5	7.0	1765	50.6	7.0	1513	51.0	7.5	0.27	(0.06, 0.48)	.01
25-29 y																		
Metropolitan	552	50.4	7.5	350	50.8	7.1	358	50.6	6.8	385	50.7	7.5	363	50.9	7.0	0.16	(-0.26, 0.58)	.47
Cities	1419	50.5	7.3	1034	51.0	6.9	960	51.2	7.3	838	51.2	8.3	861	51.3	8.4	0.36	(0.08, 0.64)	.01
Small towns	1115	50.9	7.1	784	51.2	7.3	583	51.7	7.6	447	51.6	7.7	432	52.1	9.1	0.64	(0.29, 1.00)	<.01
Total	3086	50.6	7.3	2168	51.0	7.1	1901	51.3	7.3	1670	51.2	8.0	1656	51.4	8.3	0.38	(0.18, 0.57)	<.01
BMI (kg/m²)																		
15-19 y																		
Metropolitan	451	20.69	2.38	434	20.61	2.37	423	20.52	2.29	433	20.41	2.16	293	20.23	2.53	-0.19	(-0.34, -0.04)	.01
Cities	1149	20.91	2.38	1168	20.74	2.54	1286	20.69	2.30	1095	20.68	2.68	809	20.53	2.52	-0.18	(-0.28, -0.09)	<.01
Small towns	1198	21.02	2.31	962	21.07	2.60	768	20.92	2.47	596	21.07	3.16	492	20.87	2.72	-0.07	(-0.19, 0.04)	.22
Total	2798	20.92	2.35	2564	20.84	2.54	2477	20.73	2.35	2124	20.73	2.74	1594	20.58	2.59	-0.17	(-0.23, -0.10)	<.01
20-24 y																		
Metropolitan	436	20.55	2.43	363	20.55	2.48	346	20.24	2.35	395	20.30	2.72	316	20.12	2.47	-0.20	(-0.36, -0.05)	.01
Cities	855	20.70	2.39	767	20.57	2.68	847	20.20	2.42	927	20.25	2.55	831	20.37	2.75	-0.19	(-0.30, -0.08)	<.01
Small towns	817	21.04	2.68	625	20.78	2.67	462	20.67	2.84	443	20.42	2.63	366	20.67	2.77	-0.21	(-0.35, -0.07)	<.01
Total	2108	20.80	2.52	1755	20.64	2.63	1655	20.34	2.54	1765	20.31	2.61	1513	20.39	2.70	-0.22	(-0.30, -0.15)	<.01
25-29 y																		
Metropolitan	552	21.00	2.88	350	20.90	2.77	358	20.52	2.64	385	20.33	2.93	363	20.26	2.55	-0.42	(-0.58, -0.25)	<.01
Cities	1417	21.24	2.93	1034	20.96	2.70	960	20.76	2.85	838	20.68	3.05	861	20.50	3.16	-0.36	(-0.47, -0.25)	<.01
Small towns	1112	21.39	2.77	784	21.14	2.73	583	21.17	2.92	447	20.87	2.82	432	20.99	3.42	-0.21	(-0.35, -0.08)	<.01
Total	3081	21.25	2.86	2168	21.02	2.72	1901	20.84	2.84	1670	20.65	2.97	1656	20.57	3.12	-0.34	(-0.42, -0.27)	<.01

Note. CI = confidence interval. Twelve major cities so designated by government ordinance and 23 Tokyo metropolitan wards were defined as "metropolitan," municipalities with 50 000 to 1 000 000 residents were defined as "cities," and municipalities with fewer than 50 000 residents were defined as "small towns."

TABLE 2—Prevalence Rates (%) of Thinness (BMI < 18.5 kg/m²) Among Young Japanese Women: 1976 to 2000

Age Group	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000	P for Trend
15-19 y						
Metropolitan	16.2**	15.4**	19.1**	17.6	24.6**	.01
Cities	12.1	17.6**	14.9	18.5	18.3	<.01
Small towns	11.3	12.2	13.2	14.8	14.4	.02
Total	12.4	15.2	15.1	17.3	18.3	<.01
20-24 y						
Metropolitan	19.3*	17.6	25.1	22.3	24.7	.02
Cities	16.1	19.0	24.0	23.3	23.7	<.01
Small towns	13.7	15.8	19.9	23.9	19.7	<.01
Total	15.8	17.6	23.1	23.2	22.9	<.01
25-29 y						
Metropolitan	16.1**	15.7	19.3**	25.7**	25.3	<.01
Cities	14.1*	15.1	18.6	21.6*	24.2	<.01
Small towns	11.4	13.3	15.4	15.7	21.5	<.01
Total	13.5	14.5	17.8	21.0	23.7	<.01

*P < .05; **P < .01: compared with small towns, within the same age group in each survey year period.

ropolitan areas, whose change in BMI was -0.42 kg/m^2 per 10 years. The decrease in BMI of subjects aged 15 to 19 years and 25 to 29 years was greater in metropolitan areas and cities compared with small towns. No such difference by residential area was observed in the subjects aged 20 to 24 years.

The prevalence of thinness (BMI < 18.5 kg/m²) in each group over the 25-year period is presented in Table 2. A significant increase in the percentage of thin women was observed in all groups. The percentage of thin women in the metropolitan areas was greater in all age groups in the initial survey period

(1976-1980), and this difference persisted until 2000. The difference between the metropolitan areas and the other 2 areas was obvious in the youngest age group (15-19 years of age); however, the prevalence of thinness among subjects aged 20 to 24 years and 25 to 29 years was similar in metropolitan areas and cities in the most recent survey period (1996-2000). Approximately one fourth of young women surveyed in 1996-2000 were thin in the age groups 20 to 24 and 25 to 29 years.

Table 3 shows the changes in the prevalence of extreme thinness (BMI < 17 kg/m²). There were significant increases in all age groups. Among the subjects aged 15 to 19 years, there were no significant increases when women were grouped according to their residential area. The prevalence of extreme thinness significantly increased among subjects aged 20 to 24 years living in all 3 residential area groups. In the group aged 25 to 29 years, the increases in extreme thinness were significant in women living in cities and small towns but not in those living in metropolitan areas.

DISCUSSION

Our results clearly demonstrate a decrease in the average BMI of young women nationwide (Table 1). The decrease was prominent among women aged 20 to 30 years old. The prevalence of thin women (BMI < 18.5 kg/m²) and extremely thin women (BMI < 17 kg/m²) significantly increased over the 25-year period. There were no differences in BMI changes and prevalence of thinness between the 3 residential areas, with the exception of the youngest age group (Table 1). The decline in BMI or increase in prevalence of thinness was observed in all age groups. The increased prevalence in extremely thin women was not the sole reason for the decline in overall BMI values (Tables 2 and 3).

There may be several reasons for the dramatic increase in thinness or the decline in BMI values among Japanese women of child-bearing age. First, the women who were surveyed had a misconception regarding self-body image as evidenced by the data shown by the 1998 NNS-J,¹⁶ in which over 40% of young women answered that they were overweight despite the fact that the

TABLE 3—Prevalence Rates (%) of Extreme Thinness (BMI < 17 kg/m²) Among Young Japanese Women: 1976 to 2000

Age Group	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000	P for Trend
15-19 y						
Metropolitan	3.3	2.8	3.5	3.0	6.1*	.11
Cities	2.2	3.3	3.2*	2.7	4.3	.05
Small towns	2.2	2.8	1.6	2.9	2.4	.78
Total	2.4	3.0	2.7	2.8	4.1	.01
20-24 y						
Metropolitan	1.1	2.5	3.8	4.6	3.5	.01
Cities	2.9	4.7**	5.3	4.3	5.4	.04
Small towns	2.1	2.1	4.1	3.8	3.6	.03
Total	2.4	3.3	4.7	4.2	4.6	<.01
25-29 y						
Metropolitan	3.1	3.1	3.9	4.9	4.1	.18
Cities	2.5	2.1	4.4*	3.8	4.3	<.01
Small towns	2.2	2.0	2.1	3.6	4.6	<.01
Total	2.5	2.3	3.6	4.0	4.3	<.01

*P < .05; **P < .01 compared with small towns within the same age group in each survey year period.

mean BMI was between 20 and 21 kg/m².¹⁶ The mean daily energy intake in this population was approximately 1800 kcal/d, with a standard deviation of approximately 600, indicating that over 15% of this population consumed fewer than 1200 kcal/d.¹⁶ Second, the continuous increase in the smoking rate of young women may be the reason for the changes in BMI. Although smoking status is assessed only in subjects aged 20 years or older in the NNS-J, the smoking rate in women aged 20–29 years increased from 11.9% in 1990 to 20.9% in 2000, nearly doubling in those 10 years.¹⁸ Third, it has been suggested that the overall increase in eating disorders among young Japanese women in recent years may be the cause of the decline in BMI values. However, this is unlikely to be the cause. Estimates of the incidence of eating disorders in young Japanese women are 17.1 to 30.7 per 100 000 for anorexia and 5.8 per 100 000 for bulimia,^{19,20} which is strikingly low compared with other industrialized countries, such as the United States (269.9 per 100 000), the United Kingdom (115.4 per 100 000), and Switzerland (70 per 100 000).^{21–23} However, we cannot exclude the possibility that extremely thin women in our study were not affected by eating disorders, because our survey participants were noninstitutionalized individuals.

At 21.6% in the most recent survey period (1996–2000), the high incidence of thinness in young Japanese women presents a striking contrast to that in other industrialized countries. In the United States, for example, the percentage of thin women (BMI < 18.5 kg/m²) of those aged 18 to 24 years was 7.2% in the National Health Interview Survey, 1997–1998.²⁴ Using the same cutoff of BMI value for thinness, the prevalence in young Australian women (aged 18–23 years) was 12%.²⁵

Health problems associated with thinness or underweight have rarely been investigated in industrialized countries. However, recent reports from Australia suggest that underweight women (BMI < 18.5 kg/m²) are more likely to report irregular menstruation or “low iron”²³ and are less likely to use preventive health services such as breast examinations.²⁶ Further studies are needed to identify the presence of health risk behaviors in these thin young Japanese women. ■

About the Authors

At the time of the study, Hidemi Takimoto, Nobuo Yoshiike, Fumi Kaneda, and Katsushi Yoshita were with the Division of Health and Nutrition Monitoring, National Institute of Health and Nutrition.

Requests for reprints should be sent to Hidemi Takimoto, MD, Office of International Collaboration, National Institute of Health and Nutrition, 1-23-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8636, Japan (e-mail: thidemi@nih.go.jp).

This article was accepted September 3, 2003.

Contributors

H. Takimoto prepared the article and performed the statistical analysis of the data sets. N. Yoshiike had the original idea for the study and prepared the data sets for analysis. F. Kaneda assisted the statistical analysis. K. Yoshita provided technical advice and drafted the article. All authors helped to conceptualize ideas, interpret findings, and review drafts of the article.

Acknowledgments

This study was funded by the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Health and Labour Research Grant, Research on Children and Families.

Human Participant Protection

No protocol approval was needed for this study.

References

1. Kaneko K, Kiriike N, Ikenaga K, Miyawaki D, Yamagami S. Weight and shape concerns and dieting behaviors among pre-adolescents and adolescents in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;53(3):365–371.
2. Rozin P, Fallon A. Body image, attitudes to weight, and misperceptions of figure preferences of the opposite sex: a comparison of men and women in two generations. *J Abnorm Psychol*. 1988;97(3):342–345.
3. Patton GC, Selzer R, Coffey C, Carlin JB, Wolfe R. Onset of adolescent eating disorders: population based cohort study over 3 years. *BMJ*. 1999;318:765–768.
4. Russell JD, Mira M, Allen BJ, et al. Protein repletion and treatment in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:98–102.
5. Turner JM, Bulsara MK, McDermott BM, Byrne GC, Prince RL, Forbes DA. Predictors of low bone density in young adolescent females with anorexia nervosa and other dieting disorders. *Int J Eat Disord*. 2001;30:245–251.
6. Selzer R, Caust J, Hibbert M, Bowes G, Patton G. The association between secondary amenorrhea and common eating disordered weight control practices in an adolescent population. *J Adolesc Health*. 1996;19:56–61.
7. Seidell JC, Verschuren WM, van Leer EM, Kromhout D. Overweight, underweight, and mortality: a prospective study of 48 287 men and women. *Arch Intern Med*. 1996;156:958–963.
8. Troiano RP, Frongillo EA Jr, Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20:63–75.
9. Tsugane S, Sasaki S, Tsubono Y. Under- and overweight impact on mortality among middle-aged Japanese men and women: a 10-y follow-up of JPHC study

cohort I. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:529–537.

10. Singh PN, Lindstedt KD, Fraser GE. Body weight and mortality among adults who never smoked. *Am J Epidemiol*. 1999;150:1152–1164.
11. Miyazaki M, Babazono A, Ishii T, et al. Effects of low body mass index and smoking on all-cause mortality among middle-aged and elderly Japanese. *J Epidemiol*. 2002;12:40–44.
12. Nandi C, Nelson MR. Maternal pregravid weight, age, and smoking status as risk factors for low birth weight births. *Public Health Rep*. 1992;107:658–662.
13. Mendelson R, Dollard D, Hall P, Zarrabi SY, Desjardin E. The impact of the Healthiest Babies Possible Program on maternal diet and pregnancy outcome in underweight and overweight clients. *J Can Diet Assoc*. 1991;52:229–234.
14. Abrams B, Newman V. Small-for-gestational-age birth: maternal predictors and comparison with risk factors of spontaneous preterm delivery in the same cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:785–790.
15. Yoshiike N, Seino F, Tajima S, et al. Twenty-year changes in the prevalence of overweight in Japanese adults: the National Nutrition Survey 1976–95. *Obes Rev*. 2002;3:183–190.
16. Research Group for Health and Nutrition Information. *Nutritional Status of Japanese: Results of 1998 Survey* [in Japanese]. Tokyo: Daiichi Shuppan Publishing; 2000.
17. Editorial Board of the Japan Society for the Study of Obesity. *Manual for Controlling Obesity*. 2nd ed [in Japanese]. Tokyo: Ishiyaku Shuppan Publishing; 2001.
18. Research Group for Health and Nutrition Information. *Nutritional Status of Japanese: Results of 2000 Survey* [in Japanese]. Tokyo: Daiichi Shuppan Publishing; 2002.
19. Kuboki T, Nomura S, Ide M, Suematsu H, Araki S. Epidemiological data on anorexia nervosa in Japan. *Psychiatry Res*. 1996;62:11–16.
20. Nakamura K, Yamamoto M, Yamazaki O, et al. Prevalence of anorexia nervosa and bulimia nervosa in a geographically defined area in Japan. *Int J Eat Disord*. 2000;28:173–180.
21. Lucas AR, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. 50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn.: a population-based survey. *Am J Psychiatry*. 1991;148:917–922.
22. Rooney B, McClelland L, Crisp AH, Sedgwick PM. The incidence and prevalence of anorexia nervosa in three suburban districts in southwest London, U.K. *Int J Eat Disord*. 1995;18:299–307.
23. Steinhausen HC, Winkler C, Meier M. Eating disorder in adolescence in a Swiss epidemiological study. *Int J Eat Disord*. 1997;22:147–151.
24. Schoenborn CA, Adams PF, Barnes PM. Body weight status of adults: United States, 1997–98. *Adv Data Vital Health Stat*. September 6, 2002;1–15. Publication 330.
25. Brown WJ, Mishra G, Kenardy J, Dobson A. Relationship between body mass index and well-being in young Australian women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1360–1368.
26. Reidpath DD, Crawford D, Tilgner L, Gibbons C. Relationship between body mass index and the use of healthcare services in Australia. *Obes Res*. 2002;10:526–531.

平成16年度 厚生労働科学研究費補助金
(健康科学総合研究事業)

**国民健康・栄養調査における
各種指標の設定及び精度の向上に関する研究**

2005年3月31日 発行

独立行政法人 国立健康・栄養研究所
吉池 信男

〒162-8636 東京都新宿区戸山1-23-1
電話 : 03-3203-5721、FAX : 03-3202-3278