

## 高齢者の排尿障害に関する疫学的調査

研究分担者 辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授

### 研究要旨

一般に高齢者において下部尿路症状を呈する頻度が増大するのは良く知られた事実であるが、その現況についてはあまり知られていない。今回の研究では、高齢者を対象とした疫学的調査を実施し、下部尿路症状の中の代表的な症状の一つである過活動膀胱（Overactive Bladder; OAB）と、その関連因子について検討を行った。

2003年8月、仙台市鶴ヶ谷地区の高齢者を対象に行われた総合機能評価において、排尿回数を含む複数の項目について聞き取り調査を行った。対象は調査・解析に同意した70～96歳（平均75.5歳）の948名（男431名、女517名）であり、同地域在住の70歳以上の住民2925名の32.8%にあたる。泌尿器科症状については、3名の聞き取り調査員が全対象者に対して聞き取りを行った。泌尿器科症状の評価としては、下部尿路症状全般に関する評価は、自己評価式問診票である国際前立腺症状スコアを用いた。OABに関しては国際禁制学会の定義に基づき評価した。

泌尿器科症状の質問事項、うつ症状の質問事項などの回答が得られなかった107名、およびMini-Mental Status Examinationで18点未満の8名を除外した833名（男414名、女419名）を解析対象者とした。OABは、男性73名（17.6%）、女性80名（19.1%）が該当した。多変量解析を行ったところ、OABとうつ傾向、現在の飲酒習慣、体重過多に関連性を認めた。

今回の研究では下部尿路症状に関して広範に多数の高齢者に対して対面式調査を行った。これにより、高齢者の下部尿路症状、特にOABの実態が広く明らかにされ、その症状に関する関連因子を明らかにすることができた。

### 研究協力者

中川 晴夫 東北大学大学院泌尿器科学分野  
池田 義弘 仙台社会保険病院泌尿器科

という症状症候群を提唱した。OABは尿意切迫感を必須症状とし、通常頻尿や夜間頻尿を伴う病態と定義されている。

### A. 研究目的

下部尿路症状（Lower Urinary Tract Symptoms; LUTS）とは尿の貯留や排出に関係する症状を広く意味する用語である。2002年にLUTSの中でも特に生活の質を低下させる蓄尿機能障害を包括した概念として国際禁制学会（International Continence Society; ICS）が過活動膀胱（Overactive Bladder: OAB）

OABを有する患者は他の慢性疾患患者と同様に、罹病者の生活の質（Quality of Life; QOL）を低下させることが以前から報告されてきた。LUTSの一般的な罹患率はその社会的重要性を判断するために必要であるが、LUTSの罹患者はその疾病の性質上、医療機関を受診しない場合がかなり多く、医療機関の受診者からの罹患率の予想は困難と推測される。そのため、一般住民における罹患頻度、QOLへ

の影響、医療コストの調査が LUTS の社会的影響を判断するために必要と考えられるようになった。

OABをはじめとする LUTS は加齢とともに有病率が増加することが知られている。これは、加齢に伴い排尿機能障害をきたす疾患が増加することなどによると考えられている。しかし、排尿機能障害の多くは原因疾患を有しない特発性の排尿機能障害といわれている。これは、高齢者の生理機能は一般的に低下し、一般成人とは異なる機能変化を起こすことによると考えられている。一方 LUTS を来さない高齢者も多数存在しており、これらの原因を明らかにすることは排尿機能障害の予防や新たな治療法の発見にもつながる可能性がある。

これまでの LUTS に関する住民ベースの疫学調査は、1990 年代後半から欧米を中心として行われてきた。一方、東洋人に対する LUTS の疫学的調査はほとんど行われてこなかった。LUTS の頻度などに人種差があることは既に報告があり、この点からも我が国における LUTS の疫学調査を行うことは意義あることと考えられる。

さらに今回の調査では OAB と関連する因子を明らかにするために、泌尿器科症状に加え、抑うつ症状、認知機能、既往歴、脈波伝播速度、喫煙・飲酒習慣、Body Mass Index (BMI) など他の多くのカテゴリの調査を行い、様々な角度から解析した。

## B. 研究方法

### 1) 対象者：

宮城県仙台市宮城野鶴ヶ谷地区に居住する 70 歳以上 (2004 年 4 月 1 日の時点) の男女 2,925 名 (男性 1,211 名、女性 1,714 名) を対象に、高齢者総合機能評価「寝たきり予防検診」への参加を呼び掛けた。同地区の 70 歳以上の住民に案内状を郵送したところ 2003 年 7 月に実施した「寝たきり予防健診」には 948 名 (男 431 名、女 517 名) が参加し

た。居住住民に対する参加率は 32.8% (男性 35.8%、女性 30.6%) であった。

### 2) 調査方法・調査項目

「寝たきり予防健診」の参加者は地域のコミュニティセンターに集まり、身長・体重、血液検査、運動機能検査、歯科健診や 1 対 1 の面接による直接問診形式で聞き取り調査を行った。また、参加者は、普段服用している全ての内服薬を健診会場に持参し、1 名の薬剤師が服薬内容についても調査した。

#### ①泌尿器科的調査項目

泌尿器科症状については、国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score ; IPSS) に基づき質問票の項目と昼間排尿回数、夜間排尿回数について全対象者に対し聞き取りを行った。聞き取りは、泌尿器科医 1 名と看護師 2 名が聞き取り内容・方法について事前に十分検討・準備した上で行った。

OAB の診断は ICS の定義に基づき尿意切迫感を必須症状として、さらに頻尿を呈するものとした。今回の定義ではこれまで多くの疫学調査が採用している診断基準、すなわち、IPSS の質問項目から尿意切迫感が 1 点以上で、1 日排尿回数が 8 回以上の症例を過活動膀胱とした。

#### ②背景因子に関する調査

本研究で用いた背景因子に関する調査項目は、年齢、性別、抑うつ症状、認知機能、飲酒状況、喫煙状況、BMI、足関節・上肢血圧比、脈波伝播速度、疾患既往歴である。

抑うつ症状は高齢者うつ病評価尺度 (Geriatric Depression Scale; GDS) で評価した。

認知機能は Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いて全項目の合計点 (0~30 点) で評価した。飲酒に関しては、「現在飲酒している」、「以前飲酒していたが今はやめている」、「若いころから飲酒しない」の 3 通りのどれに当てはまるかを質問した。

喫煙に関しても同様に「吸っている」、「以

前は吸っていたが、今はやめている」、「若いころから吸わない」のどれかを尋ねた。

BMI は、計測した身長・体重から計算した。また、疾患既往歴に関しては、脳卒中、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、悪性疾患、腎疾患の既往の有無を尋ねた。

動脈硬化の評価のために足関節・上肢血圧比 (ankle-brachial pressure index: ABI)、脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV) を測定した。測定には日本コーリン社製 ABI/PWV Form™を用いた。

### 3) 解析方法:

#### ①解析からの除外

2003 年に「寝たきり予防健診」を受診し、研究に同意した 948 名のうち、泌尿器科症状の質問事項、抑うつ症状の質問事項 (GDS) などの回答が得られなかった 107 名を除外した。さらに MMSE の総スコアが 18 点未満の参加者は、認知障害による誤回答の恐れがあったため 8 名を解析から除外した。最終的な総対象者数は 833 名 (男 414 名、女 419 名) であった (図 1)。

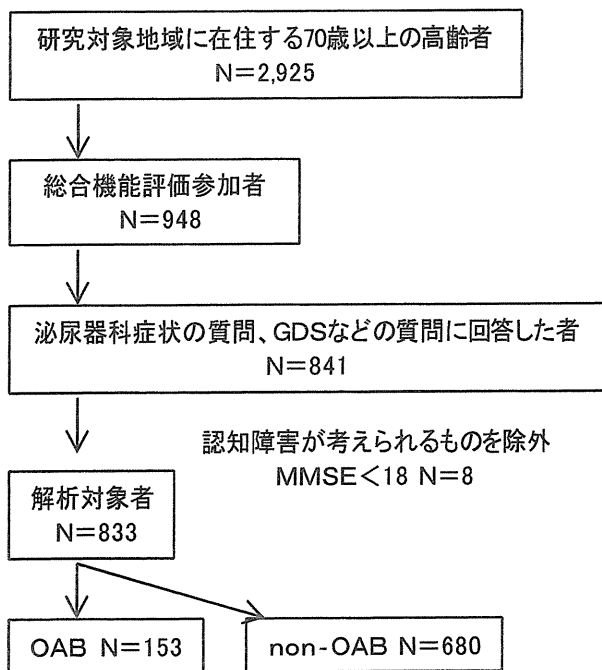


図 1 研究対象者

#### ②OAB と共存因子の解析

関連因子として、性別、年齢、うつ傾向 (GDS)、喫煙歴、飲酒歴、BMI、ABI、baPWV、既往歴 (脳卒中、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、悪性疾患、腎疾患) を解析した。うつ傾向 (GDS) については、これまでの報告に従って GDS 10 点以下を正常群、11 点以上をうつ傾向群とした。BMI は、18.5 未満、18.5 以上 25 未満、25 以上 30 未満、30 以上の 4 群に分けて検討した。ABI は一般に下半身の血流障害の指標とされている 0.9 をカットオフ値とした。baPWV は、分布がほぼ均等に 4 分割されるように 1.7 m/sec 未満、1.7m/sec 以上 1.9 m/sec 未満、1.9 m/sec 以上 2.2m/sec 未満、2.2m/sec 以上の 4 群に分けて検討した。

OAB に関しては、ロジスティック回帰分析により関連因子の単変量解析、多変量解析を行った。

#### 4) 統計解析

解析には SAS ソフトウェア (バージョン 9.1) を使い、各検定、解析は両側検定で、p 値 0.05 未満を統計的に有意とした。

### C. 研究結果

解析対象者の背景について、男女別に年齢、うつ傾向 (GDS)、飲酒状況、喫煙状況、BMI、ABI、baPWV、疾患既往歴の分布を表 1 に示した。

年齢 ( $p=0.019$ )、うつ傾向 ( $p<0.0001$ )、飲酒状況 ( $p<0.0001$ )、喫煙状況 ( $p<0.0001$ )、ABI ( $p=0.0057$ )、baPWV ( $p=0.043$ )、脳血管障害 ( $p=0.0009$ )、虚血性心疾患 ( $p=0.0045$ ) および糖尿病の既往 ( $p=0.034$ ) で男女間に有意差を認めた。

表 2 に OAB と分布特性を示し、ロジスティック回帰分析による単変量解析および多変量解析の結果を示した。OAB に該当する者は 153 名 (18.4%)、男性 73 名 (17.6%)、女性 80 名 (19.1%) であった。OAB は、単変量解析では、うつ傾向 ( $p=0.0001$ ) と有意な関連を

表 1 解析対象者の背景

特性、n (%)	男性 (n = 414)	女性 (n = 419)	p-value (chi-square test)	合計 (n = 833)
年齢 (歳)			0.019	
70-79	352 (42.3)	330 (39.6)		682 (81.9)
80-	62 (7.4)	89 (10.7)		151 (18.1)
GDS			<0.0001	
< 11	338 (40.6)	282 (33.8)		620 (74.4)
≥ 11	76 (9.1)	137 (16.5)		213 (25.6)
アルコール摂取			<0.0001	
非飲酒者	71 (8.5)	292 (35.1)		363 (43.6)
過去飲酒者	62 (7.4)	37 (4.4)		99 (11.9)
現在飲酒者	281 (33.7)	90 (10.8)		371 (44.5)
喫煙			<0.0001	
非喫煙者	85 (10.2)	382 (45.9)		467 (56.1)
過去喫煙者	252 (30.2)	27 (3.2)		279 (33.5)
現在喫煙者	77 (9.2)	10 (1.2)		87 (10.4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			0.35	
< 18.5	22 (2.6)	24 (2.9)		46 (5.5)
≥ 18.5 または < 25	244 (29.3)	227 (27.3)		517 (56.6)
≥ 25 または < 30	134 (16.1)	145 (17.4)		279 (33.5)
> 30	14 (1.7)	23 (2.8)		37 (4.4)
ABI			0.0057	
≤ 0.9	29 (3.5)	19 (1.4)		41 (4.9)
> 0.9	385 (46.2)	407 (48.8)		792 (95.1)
baPWV (m/ sec)			0.043	
< 1.7	98 (11.8)	81 (9.7)		179 (21.5)
≥ 1.7 または < 1.9	93 (11.1)	89 (10.7)		182 (21.8)
≥ 1.9 または < 2.2	118 (14.2)	106 (12.7)		224 (26.9)
≥ 2.2	105 (12.6)	143 (17.2)		248 (29.8)
既往歴				
脳卒中	27 (3.2)	8 (1.0)	0.0009	35 (4.2)
高血圧	183 (22.0)	168 (20.2)	0.23	351 (42.1)
虚血性心疾患	58 (7.0)	33 (4.0)	0.0045	91 (10.1)
糖尿病	72 (8.6)	51 (6.1)	0.034	123 (14.8)
がん	51 (6.1)	36 (4.3)	0.079	87 (10.4)
腎臓疾患	23 (2.8)	33 (4.0)	0.18	56 (6.7)

表内の数値：該当人数 (833 名中の割合 (%)) p-value: 男女分布の有意差をχ<sup>2</sup>乗検定で検定

表2 過活動膀胱 (Overactive bladder; OAB) と関連因子の解析結果

	OAB, n (%)	Non-OAB, n (%)	単変量解析 OR (95% CI)	p-value	多変量解析 OR (95% CI)	p-value
性別				0.59		0.91
男性	73 (17.6)	341 (82.4)	1.10 (0.78 - 1.57)		1.03 (0.60 - 1.78)	
女性	80 (19.1)	339 (80.9)	1		1	
年齢 (歳)				0.77		0.94
70-79	124 (18.2)	558 (81.8)	1		1	
80-	29 (19.2)	122 (80.8)	1.08 (0.68 - 1.68)		1.02 (0.63 - 1.70)	
GDS				0.0001		< 0.0001
< 11	95 (15.3)	525 (84.7)	1		1	
≥ 11	58 (27.2)	155 (72.8)	2.07 (1.43 - 3.00)		2.37 (1.60 - 3.52)	
アルコール摂取				0.34		0.064
非飲酒者	62 (17.1)	301 (82.9)	1		1	
過去飲酒者	15 (15.2)	84 (84.8)	0.87 (0.45 - 1.60)		0.98 (0.50 - 1.91)	
現在飲酒者	76 (20.5)	295 (79.5)	1.25 (0.86 - 1.81)		1.65 (1.04 - 2.62)	
喫煙				0.12		0.10
非喫煙者	90 (19.3)	377 (80.7)	1		1	
過去喫煙者	42 (15.1)	237 (84.9)	0.74 (0.50 - 1.11)		0.68 (0.39 - 1.19)	
現在喫煙者	21 (24.1)	66 (75.9)	1.33 (0.78 - 2.29)		1.27 (0.65 - 2.48)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				0.39		0.17
< 18.5	9 (19.6)	37 (80.4)	1.25 (0.58 - 2.68)		1.23 (0.55 - 2.74)	
≥ 18.5 または < 25	77 (16.3)	394 (83.7)	1		1	
≥ 25 または < 30	59 (21.1)	220 (78.9)	1.37 (0.94 - 2.00)		1.51 (1.02 - 2.24)	
> 30	8 (21.7)	29 (78.3)	1.41 (0.62 - 3.21)		1.74 (0.74 - 4.13)	
ABI				0.54		0.50
≤ 0.9	9 (22.0)	32 (78.0)	1.27 (0.59 - 2.71)		1.32 (0.59 - 2.99)	
> 0.9	144 (18.2)	648 (81.8)	1		1	
baPWV (m/ sec)				0.77		0.70
< 1.7	35 (19.6)	144 (80.4)	1		1	
≥ 1.7 または < 1.9	34 (18.7)	148 (81.3)	0.95 (0.56 - 1.60)		0.91 (0.53 - 1.56)	
≥ 1.9 または < 2.2	36 (16.1)	188 (83.9)	0.79 (0.47 - 1.32)		0.73 (0.43 - 1.26)	
≥ 2.2	48 (19.4)	200 (80.6)	0.99 (0.61 - 1.60)		0.92 (0.55 - 1.56)	
既往歴						
脳卒中				0.29		0.23
あり	4 (11.4)	31 (88.6)	0.56 (0.20 - 1.62)		0.51 (0.17 - 1.55)	
なし	149 (18.7)	649 (81.3)	1		1	
高血圧				0.78		0.90
あり	66 (18.8)	285 (81.2)	1.05 (0.74 - 1.50)		0.98 (0.66 - 1.44)	
なし	87 (18.0)	395 (82.0)	1		1	
虚血性心疾患				0.13		0.16
あり	22 (24.2)	69 (75.8)	1.49 (0.89 - 2.49)		1.48 (0.86 - 2.54)	
なし	131 (17.7)	611 (82.3)	1		1	
糖尿病				0.54		0.61
あり	25 (20.3)	98 (79.7)	1.16 (0.72 - 1.87)		1.14 (0.69 - 1.89)	
なし	128 (18.0)	582 (82.0)	1		1	
がん				0.38		0.39
あり	13 (14.9)	74 (85.1)	0.76 (0.41 - 1.41)		0.76 (0.40 - 1.43)	
なし	140 (18.8)	606 (81.2)	1		1	
腎臓疾患				0.80		0.92
あり	11 (19.6)	45 (80.4)	1.09 (0.55 - 2.17)		1.04 (0.51 - 2.10)	
なし	142 (18.3)	635 (81.7)	1		1	

OR = odds ratio; CI = confidence interval; GDS = Geriatric Depression Scale; ABI = ankle-brachial pressure index; baPWV = brachial-ankle pulse wave velocity

認めた。多変量解析では、うつ傾向 (odds ratio [OR] 2.37, 95% confidence interval [CI] 1.60-3.52)、現在の飲酒 (OR 1.65, 95% CI 1.04-2.62)、過体重 (BMI 25 以上 30 未満) (OR 1.51, 95% CI 1.02-2.24) と有意な関連を認めた。

#### D. 考 察

今回の研究では高齢者を対象として、LUTS を含む多数の調査項目について疫学的調査を行った。この調査は、70 歳以上の高齢者における泌尿器科症状と共存因子を広くに調査した疫学研究としてはこれまでで最大規模のものと考えられる。LUTS に関して多数の対象者に関して調査した報告はいくつかある。Andersson らは、スウェーデンの 45 歳から 79 歳の約 40000 名の男性に対して IPSS を含む調査票を郵送し、その結果を報告している。しかし、この報告は男性のみを対象とし、解析は主に IPSS の記述統計に限られている。また解析対象者の年齢分布を示していないため、相当数含まれると思われる高齢者の LUTS の特徴が限定的にしか窺えない。Irwin らは、ヨーロッパ 5 カ国の 18 歳以上の男女を対象に電話調査を行い 19,165 名から回答を得たとしている。年齢階級別の参加者の実数は示されていないが、年齢分布から計算すると約 2,300 名の 70 歳以上の高齢者が含まれている。しかし、この報告もまた LUTS の頻度を詳細に記述しているのみであり、高齢者の LUTS とその特徴を示しているとは言えない。我が国の報告では、本間らが主に LUTS に関する質問票の郵送調査を行っており、40 歳以上の 4,480 名の回答について解析している。70 歳以上の対象者は 1,125 名であるが、この報告も主に LUTS の頻度・分布と QOL について述べたものであり、高齢者に関する詳細な報告ではない。これに対して、詳細な共存因子を調査した報告はいくつか見られる。Nuotio らは高齢者の疫学調査を行い LUTS との関連を調査した。こ

の対象者は 343 例の調査であった。また、Sladden らの調査は 40 歳から 80 歳の中高齢者を対象としており、参加者数は 340 名であった。

今回の研究は、948 名という多数の高齢者に対して、IPSS を用いた LUTS 総合評価、尿失禁、夜間頻尿および OAB に至るまで、LUTS の主要症状の大部分を調査した。また泌尿器科症状に加え、抑うつ症状、認知機能、既往歴、脈波伝播速度、喫煙・飲酒習慣、BMI など他の多くのカテゴリの調査を直接対面方式の間診または検査によって同時に詳細に調査している点が極めて特徴的あり、同様の調査の中では最も大規模な調査である。

OAB は LUTS を呈する症状症候群とされている。1980 年代以前は、OAB の定義が一定ではなく、また様々な用語 (不安定膀胱、反射性膀胱、過敏性膀胱、不随意収縮等) が使用されており、統一した見解が存在しなかった。ICS は 2002 年に新しく OAB の定義を正式に改訂したことにより、OAB の疫学調査が世界各国で行われるようになった。最も大規模な疫学的調査はヨーロッパと米国で行われた。ヨーロッパでの調査は、OAB の頻度は全体では 16.6%、70 歳以上では 22.1~41.9% であり、米国では、全体の OAB 頻度は男性で 16.0%、女性で 16.9%、65 歳以上では 25% を超えていた。日本では本間らが、2002 年から 2003 年にかけて LUTS の大規模な疫学的調査を行った。この調査では、対象者は本邦の人口分布を考慮して 40 歳以上を対象とした郵送調査を行なった。全体の OAB 頻度は 12.4%、70 歳以上では 22.6%、80 歳以上では 36.8% であった。

今回の疫学調査においては OAB の有病率は 18.4% とこれまでの報告よりも低率であった。この点についてはいくつかの理由が考えられる。一つは今回の調査が寝たきり予防検診という形で募集して行われたことから、より健康に留意している群が参加した可能性である。

もう一つは今回の調査はインタビューで行われたことから尿意切迫感についてより厳密に調査が行われた可能性である。このような診断基準の違いによる有病率の報告の差について、Tikkinen らは、今までの疫学報告による OAB 頻度は尿意切迫感の評価について過剰評価であると指摘している。

OAB の先行疫学報告の中で、OAB との関連因子として報告があるものは、加齢、性別、うつ症状、閉経、出産、便秘、BMI、喫煙、糖尿病、職業、トイレ様式、居住場所、前立腺肥大症などである。今回我々は、既往歴に関しては循環器疾患、脳卒中、糖尿病、腎疾患、高血圧、がんの既往などとの OAB の関連を解析し、またその他の因子では、年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、PWV、BMI、GDS、MMSE などを解析した。この中で、特に OAB と GDS スコア強い関連を認め、また現在の飲酒習慣と過体重とも関連を認めた。

うつ傾向のある場合、排尿に関する訴えが多いことはよく知られている。OAB とうつ傾向の関連性の報告は Stewart らが 2003 年に初めて行ったが、その機序は不明とされている。これまでの報告ではうつ傾向にある高齢者では、脳血流シンチグラムにおいて前頭葉の血流低下が観察されている。前頭葉は、尿意を抑制する排尿中枢の一部が存在するとされており、OAB の一部の症例では同一の原因が存在する可能性も否定できない。

今回の調査では、OAB と現在の飲酒習慣との関連性が指摘された。飲酒と LUTS の関連性については、未だ一定のコンセンサスがない。いくつかの調査では、関連性はないとの結果だったが、別な調査では飲酒習慣のある対象者では、OAB の頻度は低かった。しかし、これらの報告では高齢者はあまり含まれていなかった。今回の調査は高齢者のみを対象としていることから、高齢者ではでは何らかの若年者と異なる要因により関連性が出現している可能性も示唆される。

肥満や BMI 高値と腹圧性尿失禁の関連性については、既に多くの報告がある。Zhang らは、過体重により膀胱内圧の上昇と尿道の過可動が起こり OAB に至ると報告している。また Dalloso らは、女性において肥満は OAB のリスクファクターと報告しているが、男性に関してはそのエビデンスがないとしている。OAB と肥満の関連性の機序については今後の検討課題である。

## E. 結 論

今回の調査では、高齢者の包括的健康機能調査を目的としており、様々な質問・調査が行われた。そして、この対象地域の 70 歳以上の居住者の 32.4% という高率の参加者を得て、community-based study として極めて代表性が高く、質の高い疫学的データを得た。今回の調査はこれまでの排尿症状調査の中でも高齢者に対する調査としては詳細で最大規模であり、本邦の高齢者の排尿に関する基礎調査として意義のあるものと考えられた。

OAB とうつ傾向は強い関連性を示した。GDS という共通の抑うつ症状評価ツールを使用して、明確に OAB とうつ傾向との関連性が示されたのは初めてである。その因果関係や機序の解明が今後の検討課題といえる。

OAB と血流障害に関しては、今回 ABI と baPWV という検査を用いて検討したが、関連性を示すには至らなかった。血流障害は依然として LUTS の原因として有力な候補であり、今後のさらなる研究が必要と考えられる。

今後の課題としては、これらの下部尿路症状と共存因子の因果関係の機序の解明が必要であろう。また、下部尿路症状が実際にどのように健康関連 QOL に影響しているのかについて縦断研究などにより調査していくことが必要と考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ikeda Y, Nakagawa H, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Masamune Y, Nishino Y, Kuriyama S, Ohnuma T, Tsuji I, Arai Y. Risk factors for overactive bladder in the elderly population: a community-based study with face-to-face interview. International Journal of Urology, 2011;18(3):212-8.

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧

## 研究成果の刊行に関する一覧

### [論文発表]

1. Nagai M, Kuriyama S, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Sugawara Y, Sone T, Hozawa A, Tsuji I.  
Effect of age on the association between body mass index and all-cause mortality: the Ohsaki cohort study.  
*Journal of Epidemiology*, 2010;20(5):398-407.
2. Yang G, Niu K, Fujita K, Hozawa A, Ohmori-Matsuda K, Kuriyama S, Nakaya N, Ebihara S, Okazaki T, Guo H, Miura C, Takahashi H, Arai H, Tsuji I, Nagatomi R.  
Impact of physical activity and performance on medical care costs among the Japanese elderly.  
*Geriatrics & Gerontology International*, 2011;11(2):157-65.
3. Aida J, Kuriyama S, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Osaka K, Tsuji I.  
The association between neighborhood social capital and self-reported dentate status in elderly Japanese - The Ohsaki Cohort 2006 Study.  
*Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2011;39(3):239-49.
4. Ikeda Y, Nakagawa H, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Masamune Y, Nishino Y, Kuriyama S, Ohnuma T, Tsuji I, Arai Y.  
Risk factors for overactive bladder in the elderly population: A community-based study with face-to-face interview.  
*International Journal of Urology*, 2011;18(3):212-8.
5. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R, Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park SK, Chen Y, Shen CY, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD.  
Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians.  
*New England Journal of Medicine*, 2011;364(8):719-29.
6. Hozawa A, Sugawara Y, Tomata Y, Kakizaki M, Tsuboya T, Ohmori-Matsuda K, Nakaya N, Kuriyama S, Fukao A, Tsuji I.  
Relationship Between Serum Adiponectin Levels and Disability-Free Survival Among

Community-Dwelling Elderly Individuals: The Tsurugaya Project.

*Journal of Gerontology A Biol Sci Med Sci*, 2011 Oct 19. [Epub ahead of print]

7. Hoshi M, Hozawa A, Kuriyama S, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, Sone T, Kakizaki M, Niu K, Fujita K, Ueki S, Haga H, Nagatomi R, Tsuji I.  
The predictive power of physical function assessed by questionnaire and physical performance measures for subsequent disability.  
*Aging Clinical and Experimental Research*, 2011 Nov 16. [Epub ahead of print]
8. Sone T, Kuriyama S, Nakaya N, Hozawa A, Shimazu T, Nomura K, Rikimaru S, Tsuji I.  
Randomized controlled trial for an effect of catechin-enriched green tea consumption on adiponectin and cardiovascular disease risk factors.  
*Food & Nutrition Research*, 2011 Dec 1. [Epub ahead of print]
9. Tomata Y, Kakizaki M, Nakaya N, Tsuboya T, Sone T, Kuriyama S, Hozawa A, Tsuji I.  
Green tea consumption and the risk of incident functional disability in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study.  
*American Journal of Clinical Nutrition*, 2012;95(3)732-9.

[学会発表]

1. Tomata Y, Kakizaki M, Tsuji I.  
Relationship between proportion of budget expenditure for health services for disability prevention and that for long-term care insurance in Japan (Posters).  
The 19th IEA World Congress of Epidemiology, Edinburgh, Scotland, 2011.
2. 辻 一郎.  
介護予防：これまでの成果と反省，そして今後の展望（シンポジウム）.  
第70回日本公衆衛生学会総会，秋田，2011年.
3. 渡邊 崇，柿崎真沙子，中谷直樹，永井雅人，遠又靖丈，坪谷 透，栗山進一，辻 一郎.  
高齢者における心理的苦痛と要介護認定・死亡リスクの関連：大崎コホート2006研究（ポスター）.  
第70回日本公衆衛生学会総会，秋田，2011年.
4. 寶澤 篤，菅原由美，遠又靖丈，柿崎真沙子，坪谷 透，大森 芳，栗山進一，深尾 彰，辻 一郎.  
血清イソフラボン濃度と要介護認定・死亡の関連－鶴ヶ谷コホート研究（ポスター）.  
第70回日本公衆衛生学会総会，秋田，2011年.
5. 野口有紀，相田 潤，小坂 健，辻 一郎.  
口腔・栄養・運動複合型プログラムの介入研究（口演）.  
第47回宮城県公衆衛生学会学術総会，仙台，2011年.
6. 柿崎真沙子，長江真明，渡邊生恵，丹治史也，菅原由美，深尾 彰，辻 一郎.  
Body Mass Index（BMI）と自殺リスクとの関連：宮城県コホート研究（ポスター）.  
第22回日本疫学会学術総会，東京，2012年.
7. 渡邊 崇，永井雅人，遠又靖丈，坪谷 透，柿崎真沙子，辻 一郎.  
壮年期の生活習慣と10年後の高額医療費リスク、死亡リスクとの関連（ポスター）.  
第22回日本疫学会学術総会，東京，2012年.
8. 遠又靖丈，曾根稔雅，周 婉婷，坪谷 透，渡邊 崇，星 玲奈，丹治史也，柿崎真沙子，辻 一郎.  
特定高齢者施策の利用率と要介護認定率の経年変化との関連：市町村（保険者）間の縦断的比較研究（ポスター）.  
第22回日本疫学会学術総会，東京，2012年.

[報道]

1. MT Pro (Medical Tribune 電子版) , 2012年2月8日.  
「緑茶が健康寿命を延長させる可能性を示す“足がかり”に」  
(<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1202/1202028.html>)
2. MT Pro (Medical Tribune 電子版) , 2012年2月8日.  
「緑茶の摂取頻度が高いほど高齢者の要介護リスク低下」  
(<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1202/1202029.html>)

Original Article

## Effect of Age on the Association between Body Mass Index and All-Cause Mortality: The Ohsaki Cohort Study

Masato Nagai, Shinichi Kuriyama, Masako Kakizaki, Kaori Ohmori-Matsuda, Yumi Sugawara, Toshimasa Sone, Atsushi Hozawa, and Ichiro Tsuji

Division of Epidemiology, Department of Public Health and Forensic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

Received December 11, 2009; accepted May 13, 2010; released online August 7, 2010

### ABSTRACT

**Background:** To clarify the effect of age on the association between body mass index (BMI) and all-cause mortality.

**Methods:** We followed 43 972 Japanese participants aged 40 to 79 years for 12 years. Cox proportional hazards regression analysis was used to estimate hazard ratios (HRs), using the following BMI categories: <18.5 (underweight), 18.5–20.9, 21.0–22.9, 23.0–24.9 (reference), 25.0–27.4, 27.5–29.9, and  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup> (obese). Analyses were stratified by age group: middle-aged (40–64 years) vs elderly (65–79 years).

**Results:** We observed a significantly increased risk of mortality in underweight elderly men: the multivariate HR was 1.26 (0.92–1.73) in middle-aged men and 1.49 (1.26–1.76) in elderly men. In addition, we observed a significantly increased risk of mortality in obese middle-aged men: the multivariate HR was 1.71 (1.17–2.50) in middle-aged men and 1.25 (0.87–1.80) in elderly men. In women, there was an increased risk of mortality irrespective of age group in the underweight: the multivariate HR was 1.46 (0.96–2.22) in middle-aged women and 1.47 (1.19–1.82) in elderly women. There was no excess risk of mortality with age in obese women: the multivariate HR was 1.47 (0.94–2.27) in middle-aged women and 1.26 (0.95–1.68) in elderly women.

**Conclusions:** As compared with the reference category, obesity was associated with a high mortality risk in middle-aged men, whereas underweight, rather than obesity, was associated with a high mortality risk in elderly men. In women, obesity was associated with a high mortality risk during middle age; underweight was associated with a high mortality risk irrespective of age. The mortality risk due to underweight and obesity may be related to sex and age.

**Key words:** body mass index; mortality; age effect; underweight; obesity

### INTRODUCTION

Epidemiological studies have indicated that the association between body mass index (BMI) and all-cause mortality is dependent upon age.<sup>1–18</sup> While almost all studies have agreed that the excess risk of mortality due to obesity attenuates with age,<sup>1–14,17,18</sup> there is long-standing disagreement regarding the effect of age on the association between underweight and all-cause mortality.<sup>1–15</sup> Some studies have shown that the excess risk of mortality due to underweight attenuates with age.<sup>2,3,6–12,15</sup> Other studies have indicated that the excess risk of mortality due to underweight increases with age<sup>5,13</sup> or remains high irrespective of age.<sup>3,4,10,14</sup> This inconsistency may be partly due to the inability to control for history of cancer and cardiovascular disease,<sup>4,6,7,10,12</sup> and to inadequate

adjustment for several other confounders such as cigarette smoking,<sup>14</sup> alcohol consumption,<sup>7–9,12,14</sup> physical activity,<sup>7–10,12,14</sup> and socioeconomic status.<sup>2,8,10,12,14,15</sup> Additionally, several studies failed to include a category for the lowest BMI (<18.5) because of the small proportion of such underweight participants,<sup>1,3,8,9,13–15</sup> or neglected to recruit a study population from the general population.<sup>2,10,12,15</sup>

Serena et al concluded that it is necessary to develop appropriate BMI cut-off points that are country- and ethnic-specific for Asians.<sup>19</sup> Among 4 Asian studies of the effect of age on the association between BMI and all-cause mortality,<sup>2,6,7,10</sup> one was conducted in Japan.<sup>10</sup> In that study, however, multivariate analysis failed to adjust adequately for several confounders. Therefore, the effect of age on the

Address for correspondence. Masato Nagai, MSc, Division of Epidemiology, Department of Public Health and Forensic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8575, Japan (e-mail: m-nagai@med.tohoku.ac.jp).  
Copyright © 2010 by the Japan Epidemiological Association

association between underweight and all-cause mortality remains to be clarified.

To further examine the effect of age on the association between BMI and all-cause mortality, we conducted a cohort study among middle-aged and elderly Japanese who were recruited from the general population. We obtained information about their medical history, smoking status, and other possible confounders. In addition, our study overcomes problems in previous studies because we adjusted for several confounders after excluding participants with subclinical disease. We believe that by clarifying the effect of age on the association between BMI and all-cause mortality, it might be possible to improve public health measures by targeting body weight control according to life stage.

## METHODS

### Study cohort

The details of the Ohsaki National Health Insurance (NHI) Cohort Study have been described previously.<sup>20–22</sup> Briefly, we delivered a self-administered questionnaire requesting information on various lifestyle habits during the period from October through December 1994 to all NHI beneficiaries aged 40 to 79 years living in the catchment area of the Ohsaki Public Health Center, Miyagi Prefecture, in northeastern Japan. The Ohsaki Public Health Center is a local government agency that provides preventive health services to the residents of 14 municipalities in Miyagi Prefecture. Of 54 996 eligible individuals, 52 029 (95%) responded.

We excluded 776 participants who withdrew from the NHI before 1 January 1995, when we started prospective collection of data on NHI withdrawals. Thus, the study cohort comprised the remaining 51 253 participants. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Tohoku University School of Medicine. We considered the return of the self-administered questionnaires signed by the participants to imply their consent to participate in the study.

For the current analysis, we also excluded 1767 participants with a history of cancer, 1384 participants with a history of myocardial infarction, and 997 participants with a history of stroke, because the presence of these diseases at baseline could have affected their BMI. In addition, we excluded 3133 participants who did not provide information about body weight or height. As a result, a total of 43 972 adults (21 038 men and 22 934 women) participated. After 12 years of follow-up, there were 5707 deaths (3685 men and 2022 women).

### Body mass index

The self-administered questionnaire included questions on weight and height. BMI was calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). We used BMI as a measure of total adiposity and divided the participants into groups according to the following BMI

categories: <18.5 (underweight), 18.5–20.9, 21.0–22.9, 23.0–24.9, 25.0–27.4, 27.5–29.9, and  $\geq 30.0$   $\text{kg}/\text{m}^2$  (obese). These weight categories correspond to the cut-off points proposed by the World Health Organization (WHO), ie, normal BMI range (18.5–24.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), grade 1 overweight (25.0–29.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), grade 2 overweight (30.0–39.9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), and grade 3 overweight ( $\geq 40.0$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ).<sup>23</sup>

We previously evaluated the validity of self-reported weight and height.<sup>22</sup> Briefly, the weight and height of 14 883 participants, who were a subsample of the cohort, were measured during health examinations in 1995. The Pearson correlation coefficient ( $r$ ) and weighted kappa ( $\kappa$ ) for the self-reported values and measured values were  $r = 0.96$  ( $P < 0.01$ ) for weight,  $r = 0.93$  ( $P < 0.01$ ) for height, and  $r = 0.88$  ( $P < 0.01$ ) and  $\kappa = 0.72$  for BMI. Thus, the self-reported heights and weights in the baseline questionnaire were considered sufficiently valid.

### Follow-up

We followed the participants from 1 January 1995 through 31 December 2006 and recorded any mortality or migration by reviewing data on NHI withdrawals. When a participant withdrew from the NHI system because of death, emigration, or employment, the date of and reason for withdrawal were coded in the NHI withdrawal history files. Because we were unable to obtain subsequent information on participants who withdrew from the NHI because of emigration or employment, we discontinued follow-up of these participants.

The end point was all-cause mortality. Data on the death of participants were based on the death certificates filed at Ohsaki Public Health Center.

The person-years of follow-up were counted for each participant, until either the date of death, withdrawal from the NHI, or the end of the study period, whichever occurred first. The total number of person-years accrued was 440 175.

### Statistical analysis

We used Cox proportional hazards regression analysis to calculate the hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for all-cause mortality according to BMI category, and to adjust for potential confounding factors, using the SAS version 9.1 statistical software package.<sup>24</sup> To enable detailed examination of the association of BMI and all-cause mortality by WHO categories, the normal weight and overweight categories were divided into 3 and 2 categories, respectively. The BMI category 23.0–24.9  $\text{kg}/\text{m}^2$  was selected as the reference because it is the median of the 7 categories.

Stratified analyses were conducted using 2 age groups: middle-aged participants (40–64 years) and elderly participants (65–79 years). The classification of elderly participants was based on a report by the WHO.<sup>25</sup> All  $P$  values were 2-tailed, and a  $P$  value of  $< 0.05$  was considered statistically significant.

The following variables were selected as potential confounding factors: 5-year age group, weight change since age 20 years (loss of  $\geq 10.0$  kg, loss of 5.0–9.9 kg, change of less than 5.0 kg, gain of 5.0–9.9 kg, or gain of  $\geq 10.0$  kg), education (junior high school or less, high school, or college/university or higher), marital status (married or unmarried), cigarette smoking (never smoker, past smoker, current smoker consuming 1–19 cigarettes per day, or current smoker consuming at least 20 cigarettes per day), alcohol consumption (never drinker, past drinker, or current drinker), time spent walking per day (less than 1 hour or 1 hour or longer), sports and physical exercise time per week (less than 1 hour, 1–2 hours, 3–4 hours, or 5 hours or longer), history of kidney disease (yes or no), and history of liver disease (yes or no). We further adjusted for hypertension and diabetes mellitus in multivariate model 2. Before including the above potential confounders into the multivariate models, we examined interactions between all-cause mortality and all potential confounders through the addition of cross-product terms to the multivariate model. Based on the results of these analyses (data not shown), we included all the above variables into the multivariate models. In addition, we repeated the analyses after excluding the 739 participants who died within 2 years of baseline.

## RESULTS

### Baseline characteristics by BMI category

The baseline characteristics of the study participants according to the 7 BMI categories are shown for middle-aged men (Table 1), elderly men (Table 2), middle-aged women (Table 3), and elderly women (Table 4). Among middle-aged men and women, 2.3% and 2.9%, respectively, were underweight, about 50% of each had a BMI from 21.0 to 24.9 kg/m<sup>2</sup>; 25.7% and 28.5% had a BMI from 25.0 to 29.9 kg/m<sup>2</sup>, and 2.3% and 3.4% were obese, respectively. Among elderly men and women, 5.8% and 5.9%, respectively, were underweight, about half of each had a BMI from 21.0 to 24.9 kg/m<sup>2</sup>; 19.2% and 27.9% had a BMI from 25.0 to 29.9 kg/m<sup>2</sup>, and 1.4% and 4.0% were obese, respectively.

In men, mean age decreased linearly with an increase in BMI category. In women, middle-aged women with a BMI from 25.0 to 27.4 kg/m<sup>2</sup> and elderly women who were underweight were oldest. The proportions of men and women who had lost  $\geq 5$  kg of body weight since age 20 years decreased with increasing BMI category. Participants with the highest level of education were middle-aged men with a BMI from 25.0 to 27.4 kg/m<sup>2</sup>, middle-aged women with a BMI from 18.5 to 20.9 kg/m<sup>2</sup>, and underweight elderly men and women. The proportions of unmarried men and women were higher among those who were underweight and obese. The proportions of men and women who were current smokers decreased with increasing BMI. The proportions of men and

women who had never drunk alcohol were highest in the underweight, with the exception of middle-aged women. Underweight and obese men and women were less likely to walk 1 hour or longer per day and to participate in  $< 1$  hour of sports or physical exercise per week. The proportions of men and women who had histories of hypertension and diabetes increased with an increase in BMI category. The proportions of middle-aged men and elderly women who had histories of kidney disease and liver disease did not significantly differ across BMI categories. The proportions of participants with histories of liver disease and kidney disease were highest among elderly obese men and underweight middle-aged women, respectively.

### All-cause mortality by BMI category

Table 5 (for men) and Table 6 (for women) show person-year totals, numbers of all-cause deaths, and HRs of all-cause mortality with 95% CIs according to BMI category and age group.

In men, we observed significantly increased risks of mortality in the underweight and obese: the model 1 multivariate HRs (95% CI) were 1.42 (1.23–1.65) and 1.44 (1.11–1.87), respectively. After stratification by age group, we observed a significantly increased risk of mortality in elderly underweight men: the model 1 multivariate HRs were 1.26 (0.92–1.73) in middle-aged men and 1.49 (1.26–1.76) in elderly men. There was also a significantly increased risk of mortality in middle-aged obese men: the model 1 multivariate HRs were 1.71 (1.17–2.50) in middle-aged men and 1.25 (0.87–1.80) in elderly men.

In women, we observed significantly increased risks of mortality in the underweight and obese: the model 1 multivariate HRs were 1.49 (1.24–1.80) and 1.33 (1.05–1.69), respectively. After stratification by age group, we observed an increased risk of mortality irrespective of age group in the underweight category: the model 1 multivariate HRs were 1.46 (0.96–2.22) in middle-aged women and 1.47 (1.19–1.82) in elderly women. However, we did not observe an excess risk of mortality with age in the obese: the model 1 multivariate HRs were 1.47 (0.94–2.27) in middle-aged women and 1.26 (0.95–1.68) in elderly women.

The inclusion of covariates for histories of hypertension and diabetes (model 2) attenuated the HR in adults with a BMI  $\geq 25.0$  kg/m<sup>2</sup> and increased the HR in those with a BMI  $< 23.0$  kg/m<sup>2</sup>. However, model 2 multivariate HRs were similar to model 1 HRs. After the exclusion of participants who died during the first 2 years of follow-up (model 3), multivariate HRs were similar to model 2 HRs in men and obese women. In underweight women, however, there was no excess risk of mortality with age: the model 3 multivariate HRs were 1.78 (1.13–2.81) in middle-aged adults and 1.45 (1.15–1.83) in elderly adults.

We also calculated model 1 multivariate HRs after changing the reference category to  $18.5 \leq \text{BMI} \leq 24.9$  kg/m<sup>2</sup> from



**Table 1. Baseline characteristics by BMI<sup>a</sup> category in 13 764 men aged 40–64 years**

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )							P value <sup>b</sup>
	<18.5	18.5–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–27.4	27.5–29.9	≥30.0	
No. of subjects	310	2159	3591	3852	2637	903	312	
Mean age (years) (SD <sup>a</sup> )	54.2 (7.7)	53.0 (8.0)	53.1 (7.8)	53.2 (7.6)	52.8 (7.6)	52.1 (7.4)	52.0 (7.6)	<0.0001
Mean weight (kg) (SD)	48.9 (4.8)	54.6 (4.6)	59.4 (4.7)	64.6 (5.2)	70.3 (5.8)	77.4 (6.3)	86.9 (14.8)	<0.0001
Mean height (cm) (SD)	166.3 (7.6)	164.9 (6.6)	164.0 (6.3)	164.1 (6.2)	164.1 (6.5)	164.8 (6.5)	163.6 (19.1)	<0.0001
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (SD)	17.6 (0.9)	20.1 (0.7)	22.1 (0.5)	24.0 (0.6)	26.1 (0.7)	28.5 (0.7)	32.4 (4.7)	<0.0001
Weight change since age 20 years (%)								
≤−10.0 kg	24.4	8.5	4.0	2.8	1.5	2.5	0.7	<0.0001
−9.9 to −5.0 kg	26.8	21.9	14.2	8.0	4.5	3.3	3.0	
−4.9 to +4.9 kg	43.5	61.2	57.2	36.1	15.5	6.6	4.3	
+5.0 to +9.9 kg	4.4	7.1	19.9	32.9	28.1	12.3	7.2	
≥+10.0 kg	1.0	1.3	4.6	20.2	50.4	75.2	84.9	
Education (%)								
Junior high school or less	57.2	56.6	55.8	55.1	52.3	54.2	55.8	NS <sup>a</sup>
High school	35.7	35.9	36.8	37.2	39.0	37.3	35.6	
College/university or higher	7.1	7.5	7.5	7.7	8.7	8.6	8.6	
Marital status (%)								
Married	84.3	87.0	88.8	89.7	88.6	90.4	82.4	0.0072
Unmarried	15.7	13.0	11.2	10.3	11.4	9.6	17.6	
Smoking status (%)								
Never smoker	13.1	13.1	18.2	21.5	24.9	24.9	23.6	<0.0001
Past smoker	16.8	14.1	17.2	19.4	22.9	21.2	19.5	
Current smoker, 1–19 cigarettes/day	23.4	26.6	20.9	19.0	14.7	13.3	13.8	
Current smoker, ≥20 cigarettes/day	46.7	46.3	43.7	40.2	37.5	40.7	43.1	
Alcohol drinking (%)								
Never drinker	20.7	14.7	14.3	14.5	14.7	15.2	19.7	<0.0001
Past drinker	14.4	7.3	7.3	5.9	7.0	5.8	8.9	
Current drinker	64.9	78.0	78.4	79.7	78.3	79.1	71.5	
Time spent walking (%)								
≥1 hour/day	44.3	55.9	53.8	53.0	49.1	46.1	45.3	<0.0001
<1 hour/day	55.8	44.1	46.2	47.0	50.9	53.9	54.7	
Sports and physical exercise (%)								
≥5 hours/week	2.4	5.8	5.4	5.8	4.5	4.4	5.9	0.0367
3–4 hours/week	3.8	4.1	4.7	5.2	5.0	4.8	3.0	
1–2 hours/week	11.9	12.1	14.2	14.1	14.3	15.8	12.9	
<1 hour/week	81.9	78.1	75.7	75.0	76.2	75.0	78.2	
History of hypertension (%)								
Yes	10.0	12.6	14.6	17.2	21.2	26.8	25.3	<0.0001
No	90.0	87.4	85.4	82.8	78.8	73.2	74.7	
History of diabetes (%)								
Yes	6.1	4.5	5.9	5.9	6.6	7.3	9.6	0.0015
No	93.9	95.6	94.2	94.1	93.4	92.7	90.4	
History of kidney disease (%)								
Yes	4.5	4.3	3.3	3.0	3.5	4.7	2.6	NS
No	95.5	95.7	96.7	97.0	96.6	95.4	97.4	
History of liver disease (%)								
Yes	6.1	6.4	6.2	7.0	7.4	7.6	8.0	NS
No	93.9	93.7	93.8	93.0	92.6	92.4	92.0	

<sup>a</sup>BMI, body mass index; SD, standard deviation; NS, not significant.

<sup>b</sup>P values were calculated by using the chi-square test (for categorical variables) or ANOVA (for continuous variables).

23.0 ≤ BMI ≤ 24.9 kg/m<sup>2</sup> (model 4). The HRs were similar to model 1 HRs: the model 4 multivariate HRs in underweight men were 1.18 (0.88–1.60) in middle-aged men and 1.42 (1.26–1.76) in elderly men, in obese men they were 1.64 (1.13–2.38) in middle-aged men and 1.25 (0.87–1.80) in elderly men, in underweight women they were 1.38 (0.94–1.99) in middle-aged women and 1.43 (1.19–1.71) in elderly women, and in obese women they were 1.41 (0.92–2.16) in middle-aged women and 1.25 (0.95–1.64) in elderly women.

## DISCUSSION

The present results indicate that the mortality risk associated with underweight and obesity might be dependent upon sex and age group. We noted significant increased risks of mortality only in middle-aged obese men and elderly underweight men. In women, there was no significant excess risk of mortality with age in the obese, and no significant increased risk of mortality, irrespective of age group, in the underweight.

Table 2. Baseline characteristics by BMI<sup>a</sup> category in 7274 men aged 65–79 years

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )							P value <sup>b</sup>
	<18.5	18.5–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–27.4	27.5–29.9	≥30.0	
No. of subjects	422	1518	2026	1805	1089	310	104	
Mean age (years) (SD <sup>a</sup> )	71.5 (4.2)	70.4 (4.2)	70.2 (4.0)	69.9 (4.0)	69.6 (3.9)	69.5 (3.8)	69.9 (4.3)	<0.0001
Mean weight (kg) (SD)	47.1 (4.9)	52.0 (4.4)	56.5 (4.7)	61.6 (5.0)	66.7 (5.4)	72.4 (6.5)	81.0 (21.6)	<0.0001
Mean height (cm) (SD)	164.5 (8.0)	161.1 (6.4)	160.1 (6.5)	160.4 (6.3)	159.9 (6.2)	159.6 (7.2)	153.8 (13.7)	<0.0001
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (SD)	17.4 (1.0)	20.0 (0.7)	22.0 (0.6)	23.9 (0.6)	26.0 (0.7)	28.4 (0.6)	34.3 (8.1)	<0.0001
Weight change since age 20 years (%)								
≤−10.0 kg	55.0	29.9	13.5	6.9	3.1	3.1	4.0	<0.0001
−9.9 to −5.0 kg	28.9	37.1	30.5	16.6	8.4	5.9	5.0	
−4.9 to +4.9 kg	15.4	29.9	43.6	43.0	26.1	13.8	12.0	
+5.0 to +9.9 kg	0.8	2.3	9.7	22.1	29.1	19.3	8.0	
≥+10.0 kg	0.0	0.8	2.7	11.4	33.4	57.9	71.0	
Education (%)								
Junior high school or less	69.4	73.9	75.4	72.1	73.2	72.9	69.6	0.0107
High school	20.9	19.4	18.5	19.2	20.9	22.4	24.5	
College/university or higher	9.8	6.7	6.1	8.8	6.0	4.7	5.9	
Marital status (%)								
Married	89.8	90.3	90.0	89.2	91.7	91.4	89.6	NS <sup>a</sup>
Unmarried	10.2	9.7	10.0	10.9	8.3	8.6	10.4	
Smoking status (%)								
Never smoker	12.7	14.0	14.6	18.5	18.6	23.4	29.4	<0.0001
Past smoker	32.7	31.7	34.9	38.9	43.1	42.3	35.9	
Current smoker, 1–19 cigarettes/day	34.8	30.7	29.2	24.5	21.0	15.7	18.5	
Current smoker, ≥20 cigarettes/day	19.8	23.6	21.4	18.1	17.3	18.5	16.3	
Alcohol drinking (%)								
Never drinker	21.3	19.3	19.9	19.2	18.4	20.1	20.8	<0.0001
Past drinker	24.0	18.1	15.0	14.0	14.9	12.3	18.8	
Current drinker	54.8	62.6	65.1	66.7	66.7	67.6	60.4	
Time spent walking (%)								
≥1 hour/day	36.9	47.1	46.0	43.0	37.6	41.7	34.8	<0.0001
<1 hour/day	63.1	52.9	54.0	57.0	62.4	58.3	65.2	
Sports and physical exercise (%)								
≥5 hours/week	16.2	15.4	17.0	17.4	15.3	15.4	10.7	NS
3–4 hours/week	9.2	9.8	10.4	10.4	11.4	8.8	7.1	
1–2 hours/week	14.8	17.0	18.9	17.6	20.4	24.2	26.2	
<1 hour/week	59.9	57.9	53.7	54.5	52.9	51.7	56.0	
History of hypertension (%)								
Yes	21.6	27.8	32.8	38.2	43.3	48.4	52.9	<0.0001
No	78.4	72.2	67.2	61.8	56.7	51.6	47.1	
History of diabetes (%)								
Yes	6.2	6.7	9.2	9.7	9.7	12.9	11.5	0.0010
No	93.8	93.3	90.8	90.3	90.3	87.1	88.5	
History of kidney disease (%)								
Yes	5.0	4.0	3.4	4.5	3.5	2.9	3.9	NS
No	95.0	96.1	96.6	95.5	96.5	97.1	96.2	
History of liver disease (%)								
Yes	8.3	7.7	5.8	5.7	6.5	7.4	11.5	0.0284
No	91.7	92.3	94.2	94.4	93.5	92.6	88.5	

<sup>a</sup>BMI, body mass index; SD, standard deviation; NS, not significant.

<sup>b</sup>P values were calculated by using the chi-square test (for categorical variables) or ANOVA (for continuous variables).

We considered several important confounding factors: cigarette smoking, alcohol consumption, and physical activity are major confounding factors associated with both BMI and mortality.<sup>1–15,17,18</sup> We also considered education level and marital status as potential confounding factors, as in past studies.<sup>1,3,4,6,7,9,11,17</sup> Furthermore, the presence of subclinical disease or a history of illness could induce weight loss and increase the risk of death.<sup>1–4,8,9,11,14,15,17,18</sup> To eliminate any effect of medical history, we excluded participants with a history of cancer, myocardial infarction, or stroke, and adjusted

for weight change since age 20 years, history of kidney disease, and history of liver disease, in multivariate analysis.

Multivariate adjustment attenuated the HR estimates associated with a BMI of 27.5–29.9 or ≥30.0 kg/m<sup>2</sup> in women, but not in men. No single covariate resulted in significant attenuation, although an increase in body weight of 5 kg or more since age 20 years, current drinking, and ≥1 hour physical activity per week attenuated hazard ratios. In contrast, a decrease in body weight of 5 kg or less since age 20 years, past drinking, being unmarried, <1 hour spent

**Table 3. Baseline characteristics by BMI<sup>a</sup> category in 14 457 women aged 40–64 years**

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )							P value <sup>b</sup>
	<18.5	18.5–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–27.4	27.5–29.9	≥30.0	
No. of subjects	425	2135	3521	3770	2890	1227	489	
Mean age (years) (SD <sup>a</sup> )	54.1 (7.7)	53.5 (7.7)	53.9 (7.5)	54.4 (7.2)	55.6 (6.9)	55.4 (6.8)	54.9 (7.0)	<0.0001
Mean weight (kg) (SD)	42.1 (4.1)	47.3 (3.7)	51.4 (3.7)	55.9 (4.0)	60.4 (4.4)	65.6 (4.9)	73.0 (11.0)	<0.0001
Mean height (cm) (SD)	154.8 (7.7)	153.6 (5.4)	152.7 (5.2)	152.6 (5.2)	152.0 (5.2)	151.5 (5.5)	149.6 (8.6)	<0.0001
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (SD)	17.5 (0.9)	20.0 (0.7)	22.0 (0.6)	24.0 (0.6)	26.1 (0.7)	28.5 (0.7)	32.6 (4.6)	<0.0001
Weight change since age 20 years (%)								
≤−10.0 kg	19.1	8.2	3.2	1.2	0.4	0.9	0.9	<0.0001
−9.9 to −5.0 kg	31.4	22.5	14.0	5.6	2.6	1.3	1.5	
−4.9 to +4.9 kg	46.8	58.6	52.7	35.6	15.0	7.1	4.3	
+5.0 to +9.9 kg	2.2	9.5	24.3	36.9	33.7	17.4	6.1	
≥+10.0 kg	0.5	1.3	5.8	20.8	48.3	73.4	87.2	
Education (%)								
Junior high school or less	49.4	42.8	45.7	49.2	55.1	58.8	63.9	<0.0001
High school	40.2	45.0	43.3	41.6	37.8	34.1	31.1	
College/university or higher	10.4	12.2	11.0	9.3	7.0	7.1	5.0	
Marital status (%)								
Married	74.4	81.7	83.6	84.8	84.1	84.1	81.1	<0.0001
Unmarried	25.6	18.3	16.4	15.2	15.9	15.9	18.9	
Smoking status (%)								
Never smoker	79.4	82.8	88.8	90.1	89.1	88.0	87.9	<0.0001
Past smoker	2.3	2.5	1.8	2.0	2.3	2.4	2.1	
Current smoker, 1–19 cigarettes/day	12.4	9.6	6.4	5.3	6.2	5.7	5.1	
Current smoker, ≥20 cigarettes/day	5.9	5.1	3.0	2.6	2.5	3.8	4.9	
Alcohol drinking (%)								
Never drinker	66.9	64.7	68.4	68.0	68.2	69.2	64.8	0.0002
Past drinker	6.4	5.1	3.4	3.6	4.4	5.6	8.5	
Current drinker	26.7	30.2	28.3	28.3	27.4	25.2	26.7	
Time spent walking (%)								
≥1 hour/day	41.0	47.5	46.8	47.9	45.2	39.9	39.4	<0.0001
<1 hour/day	59.0	52.5	53.2	52.1	54.8	60.1	60.6	
Sports and physical exercise (%)								
≥5 hours/week	3.6	3.5	4.4	3.7	3.9	3.0	3.6	NS <sup>a</sup>
3–4 hours/week	4.1	4.3	4.9	5.1	5.1	4.5	3.4	
1–2 hours/week	14.0	14.6	14.1	14.7	16.4	14.7	11.7	
<1 hour/week	78.4	77.6	76.6	76.5	74.6	77.8	81.4	
History of hypertension (%)								
Yes	10.6	11.0	15.2	20.7	28.8	35.6	41.3	<0.0001
No	89.4	89.0	84.8	79.3	71.2	64.4	58.7	
History of diabetes (%)								
Yes	3.3	3.4	3.2	3.5	4.5	4.5	6.1	0.0043
No	96.7	96.6	96.9	96.6	95.5	95.5	93.9	
History of kidney disease (%)								
Yes	6.4	5.3	3.9	3.2	2.7	3.9	4.9	<0.0001
No	93.7	94.7	96.1	96.8	97.3	96.1	95.1	
History of liver disease (%)								
Yes	5.2	3.2	3.6	3.9	3.7	4.5	5.7	NS
No	94.8	96.8	96.4	96.1	96.3	95.5	94.3	

<sup>a</sup>BMI, body mass index; SD, standard deviation; NS, not significant.

<sup>b</sup>P values were calculated by using the chi-square test (for categorical variables) or ANOVA (for continuous variables).

walking per day, and histories of kidney disease and liver disease significantly increased HRs in men.

Almost all previous studies agree that the excess risk of mortality due to obesity decreases with age,<sup>1–14,17,18</sup> and our results accord with this. In underweight adults, the results of past studies have been inconsistent.<sup>1–15</sup> Our results are in agreement with 2 of 14 studies of men,<sup>5,13</sup> and 4 of 13 studies of women.<sup>3,4,10,14</sup>

In Japan, Matsuo et al reported the effect of age on the association between BMI and all-cause mortality.<sup>10</sup>

Their findings agree with ours, except for underweight men. They adjusted only for age, alcohol intake, and smoking status in multivariate analysis; however, physical activity and socioeconomic status have also been identified as confounding factors for the risk of all-cause mortality.<sup>1–15,17,18</sup> Although their result differ from ours for underweight men, our study was more careful in adjusting for physical activity, socioeconomic status, weight change since age 20 years, marital status, and histories of kidney disease and liver disease.

Table 4. Baseline characteristics by BMI<sup>a</sup> category in 8477 women aged 65–79 years

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )							P value <sup>b</sup>
	<18.5	18.5–20.9	21.0–22.9	23.0–24.9	25.0–27.4	27.5–29.9	≥30.0	
No. of subjects	503	1383	1977	1906	1666	702	340	
Mean age (years) (SD <sup>a</sup> )	72.0 (4.3)	70.9 (4.3)	70.4 (4.2)	70.0 (4.0)	70.0 (4.0)	70.0 (4.1)	70.0 (4.0)	<0.0001
Mean weight (kg) (SD)	39.6 (4.5)	44.6 (3.7)	48.8 (3.7)	53.6 (4.0)	58.1 (4.7)	62.5 (5.2)	68.7 (12.0)	<0.0001
Mean height (cm) (SD)	151.9 (8.8)	149.5 (5.8)	148.8 (5.3)	149.3 (5.3)	149.0 (5.6)	147.8 (5.9)	144.6 (10.3)	<0.0001
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (SD)	17.2 (1.2)	19.9 (0.7)	22.0 (0.6)	24.0 (0.6)	26.1 (0.7)	28.6 (0.7)	33.0 (5.6)	<0.0001
Weight change since age 20 years (%)								
≤−10.0 kg	41.9	22.7	12.0	4.5	3.3	1.5	1.3	<0.0001
−9.9 to −5.0 kg	33.3	35.1	25.4	16.1	8.7	4.5	2.6	
−4.9 to +4.9 kg	22.7	36.9	46.3	39.0	21.6	15.3	6.2	
+5.0 to +9.9 kg	1.8	4.9	12.7	26.6	29.9	22.7	13.1	
≥+10.0 kg	0.2	0.3	3.6	13.8	36.5	56.0	76.8	
Education (%)								
Junior high school or less	65.7	68.8	68.4	67.1	72.6	75.2	82.1	<0.0001
High school	28.6	26.4	25.0	26.2	22.1	19.2	14.7	
College/university or higher	5.7	4.8	6.6	6.7	5.2	5.6	3.3	
Marital status (%)								
Married	59.8	61.7	62.9	62.8	63.9	65.5	62.0	NS <sup>a</sup>
Unmarried	40.2	38.4	37.1	37.2	36.1	34.5	38.0	
Smoking status (%)								
Never smoker	84.1	90.0	90.0	91.1	92.3	91.4	89.8	0.0016
Past smoker	4.1	2.6	3.0	3.6	2.9	3.0	5.1	
Current smoker, 1–19 cigarettes/day	10.5	6.3	6.1	4.8	3.9	4.7	3.9	
Current smoker, ≥20 cigarettes/day	1.3	1.1	1.0	0.5	0.8	1.0	1.2	
Alcohol drinking (%)								
Never drinker	82.0	81.1	81.8	81.4	82.0	78.3	80.4	NS
Past drinker	4.6	4.5	4.9	4.4	3.4	4.8	5.8	
Current drinker	13.5	14.4	13.3	14.2	14.6	16.9	13.8	
Time spent walking (%)								
≥1 hour/day	34.3	40.4	39.8	38.7	35.5	34.7	28.5	0.0002
<1 hour/day	65.7	59.6	60.2	61.3	64.5	65.3	71.5	
Sports and physical exercise (%)								
≥5 hours/week	4.6	8.4	6.9	9.2	8.5	7.2	9.7	0.0003
3–4 hours/week	6.7	7.6	8.5	8.1	8.1	7.8	6.6	
1–2 hours/week	12.7	14.9	19.3	19.4	18.2	18.1	13.1	
<1 hour/week	76.0	69.0	65.3	63.3	65.2	66.9	70.7	
History of hypertension (%)								
Yes	24.7	29.9	35.0	39.8	45.8	50.7	54.7	<0.0001
No	75.4	70.1	65.0	60.2	54.2	49.3	45.3	
History of diabetes (%)								
Yes	5.8	6.1	8.7	7.5	8.2	9.0	12.9	0.0004
No	94.2	93.9	91.4	92.6	91.8	91.0	87.1	
History of kidney disease (%)								
Yes	4.4	4.3	4.5	4.0	5.0	4.4	2.1	NS
No	95.6	95.7	95.5	96.0	95.0	95.6	97.9	
History of liver disease (%)								
Yes	4.0	4.8	5.5	5.0	3.8	4.6	6.2	NS
No	96.0	95.2	94.5	95.0	96.2	95.4	93.8	

<sup>a</sup>BMI, body mass index; SD, standard deviation; NS, not significant.

<sup>b</sup>P values were calculated by using the chi-square test (for categorical variables) or ANOVA (for continuous variables).

Development of measures to address underweight has been slower than for obesity. However, Grabowski et al and Sergi et al showed that a low BMI in elderly adults was a predictor of mortality.<sup>26,27</sup> Okoro et al found that underweight was associated with subsequent disability in elderly adults.<sup>28</sup> Our study also found that underweight is associated with a high mortality risk in elderly men and women, irrespective of age group.

A major strength of the present study was that the participants were recruited from the general Japanese

population. According to the Global Database on Body Mass Index of the WHO, the prevalence of underweight participants is higher in Japan (10%–20%) than in Western populations (0%–5%). Therefore, the Japanese population is one of the best in which to examine the excess risk of mortality due to underweight.

Several limitations of our study should be considered. First, although BMI has been accepted as satisfactory index of underweight and obesity, it cannot be used to identify distributions of fat and muscle tissue. Second, we used self-