

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合事業
分担研究報告書

若年時および中高年時のBody mass indexと中高年時の骨密度減少との関連：神戸トライアル

研究分担者	岡村 智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学・教授
研究協力者	杉山 大典	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学・講師
	桑原 和代	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学・助教
	平田 あや	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学・大学院生
	辰巳 友佳子	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・助教

目的 若年痩せ女性は低骨密度を予防するターゲット集団であるが、一般住民を対象に若年時とその後のbody mass index (BMI) の変化と骨密度の関連を検討した研究はほとんどない。そこで、若年時及び中高年時のBMIと骨密度との関連を検討した。

方法 都市部住民コホート研究「神戸トライアル」のベースライン調査（2010-11年度）を受けた40-74歳の女性749名を対象とした。ベースライン調査時のBMIは身長体重の測定値より算出し、20歳時のBMIはベースラインで聴取した20歳時の体重とベースラインの身長から推定した。BMI18.5kg/m²未満を痩せ、18.5kg/m²以上を痩せ無しとし、対象者を4群 [Group 1: 20歳時・ベースラインとも痩せ無し、Group 2: 20歳時痩せ無し・ベースライン痩せ、Group 3: 20歳時痩せ・ベースライン痩せ無し、Group 4: 20歳時・ベースラインとも痩せ] に分類した。骨密度は踵骨で超音波法により測定し、Tスコアが-1標準偏差値未満であるオッズ比を、ロジスティック回帰分析で推定した。

結果 ベースラインの年齢、閉経後年数、カルシウム剤の服用の有無、1日歩行時間、喫煙習慣、飲酒習慣、牛乳・乳製品摂取量、甲状腺機能亢進症の有無を調整したGroup 1に対するGroup 2-4のTスコア-1標準偏差値未満であるオッズ比（95%信頼区間）は、Group 2: 2.95 (1.67-5.24)、Group 3: 0.87 (0.51-1.48)、Group 4: 3.94 (1.97-7.89)であった。

結論 20歳時も40-74歳時も痩せ無しの群と比べ、どちらも痩せの群では、40-74歳時のTスコアが-1標準偏差値未満であるリスクは有意に上昇したが、20歳時に痩せでも40-74歳時に痩せ無しである群では、有意なリスクの上昇は認められなかった。若年時に痩せていても、それ以降に痩せを改善すれば、骨密度は同年代の平均でいられる可能性が示唆された。

A. 研究目的

高齢者において、骨粗鬆症は骨折の重要な危険因子であり、2013年の要介護の原疾患第4位であった¹⁾。特に女性は骨粗鬆症の有病率が高く、2009年の報告では40歳以上の女性の26.5%と推定されている。²⁾

先行研究では骨密度と体重およびbody mass index (BMI) は正の関連があること、痩せは将来の骨粗鬆症による骨折の危険因子であることが報告されている³⁻⁸⁾。日本では若年女性に痩せが多く、2013年の報告では20代女性の21.5%が痩せである

と推定された⁹⁾。この痩せ女性は将来骨粗鬆症に至る可能性が高く、予防対策を講じることは重要な課題である。効果が期待できる対策の一つに痩せの改善が挙げられる。先行研究で、中年女性において体重増加が将来の骨密度を増加させる可能性が報告されている¹⁰⁾、健康な若年痩せ女性を対象にその後の体重増加と将来の骨密度との関連を検討した先行研究はない。

そこで本研究は、若年時と中高年時のBMIおよびその変化が、中高年時の骨密度と関連しているかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

都市部住民コホート研究「神戸トライアル」のベースライン調査(2010-11年度)を受けた1,117名のうち、40-74歳の女性で、解析に使用した項目に欠損のなかった749名を対象とした。

ベースライン調査では、問診により、20歳時の体重、病歴、閉経の有無と閉経後年数、栄養補助食品摂取、牛乳・乳製品の摂取、1日の歩行時間(30分未満、30-59分、60-119分、120分以上)、喫煙習慣(喫煙、禁煙、非喫煙)、飲酒習慣(飲酒、禁酒、非飲酒)を聴取した。身長体重は軽装で測定し、BMIを式: 体重(kg)÷身長(m)²より算出した。20歳時のBMIは問診により聴取した20歳時の体重とベースライン調査時(以降、現在と表記する)の身長を用いて推定した。痩せはBMI18.5kg/m²未満とし、対象者を4群[Group 1: 20歳時・現在とも痩せ無し、Group 2: 20歳時痩せ無し・現在痩せ有り、Group 3: 20歳時痩せ有り・現在痩せ無し、Group 4: 20歳時・現在とも痩せ有り]に分類した。骨密度測定は右踵にて超音波法より測定した(AOS-100NW; ALOKA社製)。本研究対象者には骨粗鬆症(骨密度-2.5標準偏差値未満)に該当する者が非常に少なかったため(3名)、骨密度減少(骨密度-1.0標準偏差値未満)をアウトカムとした¹¹⁾。採血は早朝空腹時に行い、血液検査はSRL社にて測定された。甲状腺刺激ホルモンthyroid-stimulating hormone (TSH)は電気化学発光免疫測定法で測定し、甲状腺機能亢進症はTSH < 0.5 μIU/mLとした。

対象者の基本属性はBMI分類ごとに示し、一元配置分散分析、Kruskal-Wallis検定、カイ2乗検定より群間比較をした。BMIと骨密度減少の関連の検討には、まず20歳時、現在それぞれにおいて、痩せ無しを基準に痩せの骨密度減少に対するオッズ比を

ロジスティック回帰分析より算出した。次に上述のBMI分類のGroup 1を基準にGroup 2-4の骨密度減少に対するオッズ比をロジスティック回帰分析を用いて推定した。多変量解析では共変量を年齢、閉経後年数(未閉経者は0年)、カルシウム剤の服用の有無、1日歩行時間、喫煙習慣、飲酒習慣、牛乳・乳製品摂取量、甲状腺機能亢進症の有無とした。統計解析はSTATA (IBM Corp., Armonk, NY, USA)を用い、検定は両側検定、有意水準はP<0.05とした。

(倫理面への配慮)

本研究は先端医療センター医薬品等臨床研究審査委員会の承認を得ている(承認番号 11-12)。研究内容を説明の上、対象者全員から書面にて同意を得ている。

C. 研究結果

対象者全体の平均年齢は58.0歳で、749名中302名が骨密度減少に該当した。

表1に対象者の基本属性を示す。有意差はなかったが、20歳時、現在ともに痩せであるGroup4は平均年齢が低い傾向が見られた。他の項目においても有意差はなかった。

20歳時および現在それぞれの痩せの有無と骨密度減少との関連を表2に示す。20歳時痩せの者の現在の骨密度減少に対するオッズ比は、Model 1と2ではやや高かったが有意ではなかった。さらに現在のBMIを調整したModel 3でのオッズ比は低下し、痩せ無しとほぼ同じリスクであった。一方で、現在のBMIは骨密度減少と有意な関連を示し、多変量調整後も約3.4倍のリスク上昇が観察された。同解析をBMI 25.0kg/m²未満の者に限定して行ったが、結果はほとんど変化しなかった。

表2. 20歳時およびベースライン時それぞれにおける痩せのベースライン時骨密度減少リスク

	人数	骨密度減少者 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			Model 1	Model 2	Model 3
20歳時					
痩せ	154	61 (39.6)	1.24 (0.82-1.88)	1.26 (0.83-1.93)	0.99 (0.63-1.54) ^a
痩せ無し	595	241 (40.5)	ref	ref	ref
ベースライン時現在					
痩せ	125	69 (55.2)	3.29 (2.07-5.20)	3.38 (2.12-5.38)	3.39 (2.10-5.46) ^b
痩せ無し	624	233 (37.3)	ref	ref	ref

BMI: body mass index.

痩せ: BMI < 18.5 kg/m²

骨密度減少: Tスコア < -1 標準偏差.

Model 1: 年齢.

Model 2: 年齢、閉経後年数、カルシウム剤の服用の有無、1日歩行時間、喫煙習慣、飲酒習慣、牛乳・乳製品摂取量、甲状腺機能亢進症の有無

Model 3^a: model 2 の変数及びベースライン時BMI.

Model 3^b: model 2 の変数及び20歳時BMI.

表2. 20歳時およびベースライン時それぞれにおける痩せのベースライン時骨密度減少リスク

	人数	骨密度減少者 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)		
			Model 1	Model 2	Model 3
20歳時					
痩せ	154	61 (39.6)	1.24 (0.82-1.88)	1.26 (0.83-1.93)	0.99 (0.63-1.54) ^a
痩せ無し	595	241 (40.5)	ref	ref	ref
ベースライン時現在					
痩せ	125	69 (55.2)	3.29 (2.07-5.20)	3.38 (2.12-5.38)	3.39 (2.10-5.46) ^b
痩せ無し	624	233 (37.3)	ref	ref	ref

BMI: body mass index.

痩せ: BMI < 18.5 kg/m²

骨密度減少: Tスコア < -1 標準偏差.

Model 1: 年齢.

Model 2: 年齢、閉経後年数、カルシウム剤の服用の有無、1日歩行時間、喫煙習慣、飲酒習慣、牛乳・乳製品摂取量、甲状腺機能亢進症の有無

Model 3^a: model 2 の変数及びベースライン時BMI.

Model 3^b: model 2 の変数及び20歳時BMI.

表3. 20歳時とベースライン時の痩せの有無によるベースライン時骨密度減少リスク

	20歳時			
	痩せ無し		痩せ	
	ベースライン時現在			
	痩せ無し Group1	痩せ Group2	痩せ無し Group3	痩せ Group4
人数	521	74	103	51
骨密度減少者 (%)	199 (38.2)	42 (56.8)	34 (33.0)	27 (52.9)
オッズ比 (95%信頼区間)				
Model 1	ref	2.87 (1.63-5.05)	0.88 (0.52-1.46)	3.86 (1.93-7.73)
Model 2	ref	2.95 (1.67-5.24)	0.87 (0.51-1.48)	3.94 (1.97-7.89)

痩せ: body mass index <18.5 kg/m²

骨密度減少: Tスコア < -1 標準偏差値

Model 1: 年齢

Model 2: 年齢、閉経後年数、カルシウム剤の服用の有無、1日歩行時間、喫煙習慣、飲酒習慣、牛乳・乳製品摂取量、甲状腺機能亢進症の有無

20歳時と現在の痩せの有無の組み合わせと現在の骨密度減少との関連を表3に示す。現在痩せであるGroup 2と4で有意にオッズ比が上昇し、多変量調整後オッズ比はGroup 2では2.95 (95%信頼区間: 1.67-5.24)、Group 4では3.94 (1.97-7.89)であった。一方、20歳時に痩せで、現在痩せでなかったGroup3ではオッズ比は上昇せず0.87 (0.51-1.48)であった。20歳時に痩せであった者において、その後の体重変化によって骨密度減少に差があるかを検討するため、Group 3を基準にGroup 4のオッズ比を算出した。共変量は表3のModel 2と同じとした。結果、Group4のオッズ比は3.79 (1.57-9.15)であった。これらと同様の解析をBMI25.0kg/m²未満の者に限定して行ったが、結果はほとんど変化しなかった。

D. 考察

20歳時と中高年である現在の痩せの有無と、現在の骨密度減少との関連を検討した結果、20歳時の痩せの有無と現在の骨密度減少との関連は有意ではなく、現在の痩せの有無は現在の骨密度減少に強く関連していた。骨密度減少のオッズ比は、20歳時と現在ともに痩せでなかった者と比較し、現在のみ痩せの者は約3倍、20歳時と現在ともに痩せの者は約4倍であった。過体重および肥満であるBMIが25.0kg/m²以上の者を除いた解析でも同様の結果であった。また、20歳時に痩せである者のなかで、現在の痩せの有無で骨密度減少との関連を比較すると、痩せが改善した者と比べ、現在も痩せである者は有意に骨密度減少のオッズ比が高かった。

先行研究では閉経後でBMIが18.5kg/m²未満の女性は骨密度が低いこと⁸⁾、将来の骨折のリスクが高いこと¹²⁾、また摂食障害のある若年痩せ女性で骨密度が低いこと¹³⁾が報告されている。これらの報告より、年齢に関わらず一時点において痩せであることと低骨密度は関連している可能性が高く、本研究の

現在の痩せと骨密度減少が関連していたことと一致する。

健康な痩せ女性において、体重増加の骨密度への影響を検討した研究はほとんどない。摂食障害のある若年痩せ女性を対象にした研究はいくつかあり、体重が増加した女性は骨密度に変化はないが、体重が改善しなかった女性では骨密度がより低下したと報告されている^{14,15)}。また、痩せの女性に限定されていないが、閉経前でBMIが23.0kg/m²未満の正常体重者において体重増加が骨密度増加に関連していたという報告がある。本研究の20歳時に痩せであった対象者がいつの時点で体重を上昇させたのかは分からないが、これまでの知見を考慮すると、20歳時に痩せで現在痩せでない女性の骨密度減少のオッズ比が上昇しなかったことは、体重の増加が影響している可能性がある。

本研究の対象者では、20歳時に痩せであった154名のうち、3分の1が現在も痩せを継続していた。数十年前と比較し現在痩せの若年女性は多いことから、今後痩せを継続する女性も以前と比較して多くなると予測される。若年女性が理想とするBMIは、15-19歳で18.7kg/m²、20-24歳で19.2 kg/m²であると報告されている¹⁶⁾。将来の骨粗鬆症を予防するためにも、健康を保つために望ましい体重管理についての教育を行う必要があると考える。

本研究の限界は、まず、骨密度の測定にX線を用いた手法を採用していない点がある。本研究で用いた超音波法は、大規模集団にスクリーニングする際には有用であるが、骨密度減少の診断のゴールドスタンダードではない。次に、骨密度の測定部位が踵に限定されていることである。骨粗鬆症にともなう骨折でその後の日常生活の大きな妨げになるのが、股関節や大腿骨頸部であるが、踵の骨密度との相関は0.6程度であると報告されているので¹⁷⁾、踵での測定でも将来の骨折のリスク指標になりうると考

える。また、20歳時点の体重は自己申告であるため、思い出しバイアスの影響が避けられない。最後に、本研究の対象者は、糖尿病や高血圧、脂質異常症の治療を受けていない健康な市民を対象としていることから、結果を一般化するにあたっては注意を要する。

E. 結論

本研究より、中高年女性において現在痩せの者は骨密度減少のリスクが高く、特に20歳時点でも痩せであった女性においてはさらにリスクが高いことが明らかになった。一方で、若年時に痩せであっても、その後に痩せが改善すれば中高年時における骨密度減少が抑えられる可能性が示唆された。これらのことより、若年女性においてその後の体重を適切に維持し、痩せに陥らないことが将来の骨密度減少予防のために重要であると考えられる。

参考文献

1. Ministry of Health, Labour and Welfare. National Livelihood Survey 2013 [cited 2015 September 10]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa13/>.
2. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab.* 2009; **27**:620–8.
3. Nakaoka D, Sugimoto T, Kaji H, Kanzawa M, Yano S, Yamauchi M, et al. Determinants of bone mineral density and spinal fracture risk in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int.* 2001; **12**:548–54.
4. Yahata Y, Aoyagi K, Okano K, Yoshimi I, Kusano Y, Kobayashi M, et al. Metacarpal bone mineral density, body mass index and lifestyle among postmenopausal Japanese women: relationship of body mass index, physical activity, calcium intake, alcohol and smoking to bone mineral density: the Hizen-Oshima study. *Tohoku J Exp Med.* 2002; **196**:123–9.
5. Zhu K, Hunter M, James A, Lim EM, Walsh JP. Associations between body mass index, lean and fat body mass and bone mineral density in middle-aged Australians: The Busselton Healthy Ageing Study. *Bone.* 2015; **74**:146–52.
6. Asaoka D, Nagahara A, Shimada Y, Matsumoto K, Ueyama H, Matsumoto K, et al. Risk factors for osteoporosis in Japan: is it associated with *Helicobacter pylori*? *Ther Clin Risk Manag.* 2015; **11**:381–91.
7. Wang MC, Bachrach LK, Van Loan M, Hudes M, Flegal KM, Crawford PB. The relative contributions of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women. *Bone.* 2005; **37**: 474–81.
8. Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk

- factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013; **24**:69–76.
9. Ministry of Health, Labour and Welfare. National Nutrition Survey 2013 [cited 2015 September 10]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-KenkoukyokuGantaisakukenkouzoushinka/0000068070.pdf>.
10. Forsmo S, Aaen J, Schei B, Langhammer A. What is the influence of weight change on forearm bone mineral density in peri- and postmenopausal women? The health study of NordTrondelag, Norway. *Am J Epidemiol.* 2006; **164**:890–7.
11. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994; **4**:368–81.
12. Beck TJ, Petit MA, Wu G, LeBoff MS, Cauley JA, Chen Z. Does obesity really make the femur stronger? BMD, geometry, and fracture incidence in the women's health initiative-observational study. *J Bone Miner Res.* 2009; **24**:1369–79.
13. Fazeli PK, Klibanski A. Bone metabolism in anorexia nervosa. *Curr Osteoporos Rep.* 2014; **12**:82–9.
14. Milos G, Spindler A, Rueggsegger P, Hasler G, Schnyder U, Laib A, et al. Does weight gain induce cortical and trabecular bone regain in anorexia nervosa? A two-year prospective study. *Bone.* 2007; **41**:869–74.
15. Misra M, Prabhakaran R, Miller KK, Goldstein MA, Mickley D, Clauss L, et al. Weight gain and restoration of menses as predictors of bone mineral density change in adolescent girls with anorexia nervosa-1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; **93**:1231–7.
16. Hayashi F, Takimoto H, Yoshita K, Yoshiike N. Perceived body size and desire for thinness of young Japanese women: a population-based survey. *Br J Nutr.* 2006; **96**:1154–62.
17. Iida T, Chikamura C, Aoi S, Ikeda H, Matsuda Y, Oguri Y, et al. A study on the validity of quantitative ultrasonic measurement used the bone mineral density values on dual-energy X-ray absorptiometry in young and in middle-aged or older women. *Radiol Phys Technol.* 2010; **3**:113–9.

F. 研究発表

1. 論文発表
 - Tatsumi Y, Okamura Y, et al. Underweight young women without later weight gain are at high risk for osteopenia after midlife: the KOBE study. *J Epidemiol.* 2016; **26**:572-578.
2. 学会発表
該当なし