

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K18146

研究課題名（和文）人工知能技術を用いた閉経後の女性の体重変遷と生活習慣病リスクの解明

研究課題名（英文）Exploring association between weight trajectory and lifestyle diseases with artificial intelligence in post-menopausal women

研究代表者

江島 啓介 (Ejima, Keisuke)

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・客員研究員

研究者番号：70730240

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：BMIの軌跡を分析して、日本人集団の死亡リスクとの関係性を評価した。1990年台前半まで20年間にわたって追跡された40歳から69歳の被験者による日本の大規模コホート調査(JPHC)のデータを用いた。6つのBMI軌跡グループが特定された。生存分析では、BMI減少グループ（グループ3、グループ5）、低体重安定（グループ1）、普通体重から肥満へ遷移（グループ6）の全死因死亡リスクが高いことが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

単一時点のBMIは、個人および集団レベルの疾患および死亡リスクを評価するための有用なツールとして使用されてきているが、BMIの軌跡を考慮すると、より精度よく死亡リスクを評価できる可能性があることが示唆された。生涯にわたるBMIの変遷と死亡リスクの関連性を調査するには、さらなる研究が必要と思われる。

研究成果の概要（英文）：BMI trajectory was analyzed to assess its relationship with mortality risk in the Japanese population. I used data from the Japanese large cohort study (JPHC) with subjects aged 40 to her 69 who were followed for 20 years until the early 1990s. Six BMI trajectory groups were identified. Survival analyses revealed an increased risk of all-cause mortality in the BMI decreasing group (groups 3 and 5), stable underweight (group 1), and normal to obesity (group 6).

研究分野：数理疫学

キーワード：疫学 肥満 生存解析

1. 研究開始当初の背景

肥満は年齢、性別、社会的地位に関係なく、世界中で増加傾向にある。肥満は生命を脅かす病気（心血管疾患、II 型糖尿病、肝疾患、数種類の癌など）と関連しているため、肥満患者の治療は生活の質の向上に貢献すると考えられる。実際、肥満は慢性疾患として世界的に認識されているため、医療従事者は人々の体重状態を観察し、行動的、薬理的、外科的介入によって肥満を治療することが奨励されており、体重をコントロールすることで肥満関連疾患のリスクが軽減されることが示されている。さらに、低体重は民族に関係なく死亡リスクと関連している。

BMI は集団レベルでの体脂肪率と強い相関があり（したがって、BMI は肥満の代用指標として機能する）BMI（身長と体重）の測定は簡単であるため、特に疫学研究において BMI は肥満の評価において中心的な役割を果たす。特に大規模な集団を対象とした疫学調査では、費用と労力のかかるプロセスを必要とする医学的および身体的状態の詳細な評価が常に実行可能であるとは限らない。ほとんどの疫学研究では、肥満関連疾患と死亡率のリスクを評価するための測定値として、単一時点の BMI が使用されてきた。しかし、メタ分析では、中年期の体重減少と体重増加の両方が、高い全死因死亡リスクと CVD 死亡リスクに関連していると報告されている。さらに、最近の研究では、病気と死亡率のリスクを評価するために、特定の時点の BMI に加えて過去の BMI の有用性が報告されている。たとえば、Stokes は、調査時点（高齢者コホート）で同じ BMI カテゴリーに属していた人々の間で、死亡リスクは生涯の最大 BMI によって区別されることを発見した。特に体重が減った人は、おそらく病気が原因で死亡リスクが高くなった。さらに、最近の研究では、II 型糖尿病の発症前の日本人コホートにおける BMI の軌跡を調査している。いくつかの研究では、小児期から成人初期までの年齢にわたる BMI の軌跡（つまり、時間スケールとしての年齢）を特定しており、この軌跡と中国人の高血圧リスクおよびオーストラリア人の全死因・原因別死亡率との関連が示されている。

しかし、日本人における成人期の生涯 BMI 推移のパターンと、肥満関連疾患のリスクおよび死亡率との関連性はまだ明らかではない。この研究では、Japan Public Health Center-Based Prospective Study(JPHC)から取得した長期的な BMI データを分析した。まず、40 歳から 69 歳までの JPHC コホートをいくつかのグループに分類し、潜在階級成長モデルを使用して典型的な BMI パターンを特定した。次に、Cox 比例ハザードモデルを使用して、特定されたグループの全原因および原因別の死亡リスクを計算した。この研究の目的は、BMI の軌跡を分析して日本人の死亡リスクを評価することである。我々は、単一の時点ではなく年齢を超えて BMI を継続的にモニタリングすることの重要性を示唆した以前の研究と同様に、BMI 軌跡グループごとに異なる死亡率が示されるという仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、日本人集団における BMI の軌跡を分類し、それと死亡リスクの関係を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 研究デザインとデータ

日本の人口ベースの前向きコホート研究である JPHC のデータを使用した。この研究は、生活習慣を含む病気のライフスタイル関連の危険因子を調査することを目的とした研究である。2 つのコホートがあり、コホート I の 40 歳から 59 歳の参加者は、1990 年から 1994 年に全国の都道府県（岩手、秋田、長野、沖縄中部、東京）の 5 つの保健所から募集され、コホート II の 40 歳から 69 歳の参加者は、1993 年から 1994 年にかけて、他の 6 県（茨城、新潟、高知、長崎、沖縄・宮古、大阪）の保健所から募集された。ベースライン調査に加えて、5 年および 10 年の追跡調査が実施された。追跡期間はコホート I については 1990 年から 2010 年まで、コホート II については 1993 年から 2013 年である。この調査（ベースラインとフォローアップの両方）は、人口統計情報、身長と体重、食習慣、病歴/状態、およびその他のライフスタイル要因を尋ねる自己記入式アンケートで構成されている。ベースライン調査（コホート II のみ）と 10 年間の追跡調査（コホート I と II の両方）で 20 歳時の体重を尋ねている。20 歳時の BMI は、ベースラインで報告された身長を使用して計算された。コホートの死亡情報（死因と死亡日）は、2016 年 12 月 31 日までに保健所を通じて収集された死亡証明書に基づいて取得された。参加者は、最初に登録された保健所を離れた場合、検閲されたものとして扱われた。参加者の退去時刻は住民台帳により確認された。死因は国際疾病分類第 10 版 (ICD10) に従って分類された。ベースライン調査に募集された住民 140,420 人のうち、277 人はさまざまな理由で対象とならなかった。ベースライン、5 年、10 年の追跡調査での回答率は、それぞれ 80.9%、81.5%、87.8%であった。3 つの調査に回答した 77,171 人のうち、4 つの時点（つまり、ベースライン、5 年および 10 年の追跡調査、20 歳時の BMI）のいずれでも BMI を報告しなかった参加者 (n=8,384) BMI は 4 つの時点のいずれにおいても現実的な範囲になかった参加者 (<14 または >40) (n=991) 身長の変化が 10cm を超えて報告された参加者 (n=2,194) または報告された BMI の変化が 10 ユニット以上の参加者

(n=82)はさらなる分析から除外された。最終的なサンプルサイズは 65,520 であった。

(2) 潜在階級成長モデルと生存分析を用いた縦断的 BMI データの分類

縦断的 BMI データは、階級固有の効果について年齢(年)の一次関数、二次関数、または三次関数を使用した潜在階級成長モデルを使用して複数のグループに分類されました(つまり、固定効果はグループ間で共有されない)。クラス固有の変量効果は年齢から独立しており、残差分散は潜在クラス間で不変であると仮定した。クラスメンバーシップモデルでは共変量は考慮されていない。WHO が 6 つの BMI カテゴリーを使用しているという事実に従って、潜在的均一 BMI 軌跡グループの数を 6 に固定しました。主に AIC と BIC を使用し、エントロピーを二次的に使用して、成長曲線の関数の異なる次数(つまり、年齢の一次関数、二次関数、または三次関数)を持つ 3 つのモデルの中から最適モデルを選択した。参加者は、事後クラスメンバーシップ確率が最も高いグループに割り当てられた。潜在クラス成長モデルを報告するために、GRoLTS チェックリストガイドラインに従っている。

続いて、時間スケールとして年齢を用いたコックス比例ハザードモデルを使用して生存分析を実行した。このモデルでは、BMI 軌跡グループが予測因子として、全原因死亡率および原因別死亡率がアウトカムとして使用された。モデルは、性別、喫煙(非喫煙者、元喫煙者、現在喫煙者)、アルコール摂取量(非飲酒者、時折飲酒する者、1~149g/週、150~299g/週、300~449g/週、>450g/週)、自由時間にスポーツや身体運動をする時間(限定[<月に1回]、月に1~3回、週に1~2回、週に3~4回、毎日)、糖尿病の病歴、高血圧の病歴で調整され、保健所によって層別化された。原因別死亡率(がん[ICD10:C00~C97]、心臓病[ICD10:I20~I52]、脳血管疾患[ICD10:I60~I69]、呼吸器疾患[ICD10:J10~J18 および J40~J47]、その他)も同様に分析した。コックス比例ハザードモデルの仮定は、シェーンフェルド残差 20 を使用してテストされた。分析は、比例性の仮定に大きく違反する共変量によって階層化されました。データが欠落している個体は生存分析から除外された。サブグループ分析として、ベースライン調査時に体重変化を引き起こす可能性のある疾患(糖尿病、脳血管疾患、虚血性心疾患、がん)の既往歴のない対象者と男性対象者、女性対象者に分けて生存率解析を実施した。

すべてのシミュレーションは統計計算ソフトウェア R4.0.1(R Development Core Team)を使用して実行した。潜在クラス成長モデルの実装には、R パッケージ「lcm」が使用された。

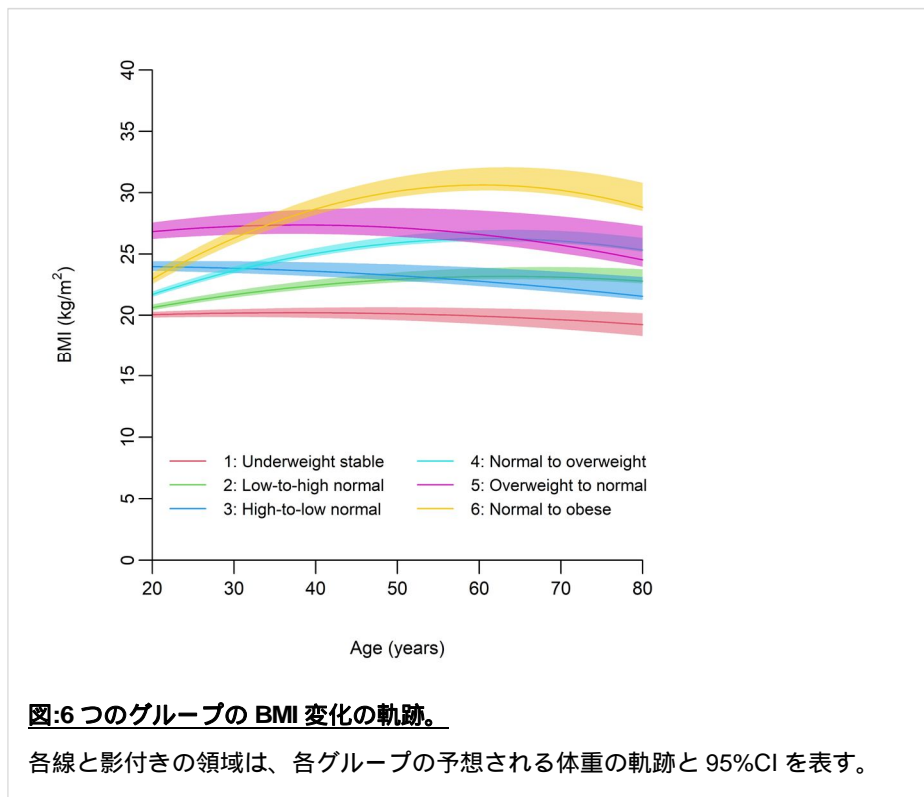
4. 研究成果

分析には合計 65,520 人が含まれた。BMI の軌跡は二次関数によってモデル化され、線形および三次モデルと比較して AIC および BIC が低くなった。6 つの BMI 軌跡グループが特定され(図)、WHO の分類を適用した以前の研究に従って命名された:低体重安定(グループ 1)、低から高正常(グループ 2)、高から低正常(グループ 3)、正常から過体重(グループ 4)、過体重から正常(グループ 5)、正常から肥満(グループ 6)。60 歳までに、BMI 軌跡グループのうち 3 グループおよび 2 グループがそれぞれ BMI の増加と減少を示している。前者の継続的な BMI 増加を示す 3 つのグループは、60 歳前後でピークに達し、その後 BMI は低下し始めるか維持されました。BMI 減少グループ(グループ 3 および 5)を除く 4 つのグループの傾向は時間の経過とともに一貫していました。一方、グループ 5 (BMI 減少グループ) は、6 グループの中で最も高く、20 歳時点で過体重だったが、徐々に標準体重に移行し、50 歳以降に BMI が増加したグループ 4 と区別がつかなくなった。同様に 20 歳の時点ではグループ 3 の BMI はグループ 2 よりも高かったが、その差は 50 歳までに無くなった。

最大のグループはグループ 2(34.6%)で、BMI は増加したが、時間の経過とともに正常範囲(20.0~25.0)に留まった。BMI 低下グループ(グループ 3 とグループ 5)は、合計で 15.6%のみを占めた。グループ 1(低体重安定)とグループ 6(標準から肥満)はより多くの女性で構成されていたが、BMI 減少グループ(グループ 3 と 5)は他のグループと比較してより多くの男性で構成されていた。行動変数(アルコール消費量、喫煙、スポーツおよび身体運動)では、グループ間の明らかな差は観察されなかった。BMI 減少グループ(グループ 3 とグループ 5)は、糖尿病やその他の病歴の有病率が高く、これらのグループの一部の参加者はそれらの健康状態が原因で体重が減少したことを示唆している可能性がある。高血圧の有病率はベースラインの BMI と相関していた。

次に Cox 比例ハザードモデルを使用して、BMI 軌跡グループ間の死亡率の差を評価した。グループ 2(低値から高値まで正常)は最大のグループであるため、参照グループとして使用された。性別と喫煙状況は比例性の仮定に反したため、モデルはこれら 2 つの変数によって階層化された。サンプル全体を分析したところ、グループ 4 を除くすべてのグループの全死因死亡リスクはグループ 2 よりも有意に高かった。この所見は、体重減少(グループ 3、調整ハザード比(aHR):1.10、95%CI:1.05~1.16、グループ 5、aHR:1.16、95%CI:1.08~1.25) および低体重の維持(グループ 1、aHR:1.26、95%CI:1.21~1.32)は、高い死亡率と関連していることを示す。体重増加は必ずしも高い死亡リスクと関連しているわけではない。しかし、グループ 6 ではリスクが著しく高く(aHR:1.22、95%CI:1.13~1.33)、50 歳以降一貫して最も高い BMI を示した。同様の傾向が原因別死亡率でも観察された。グループ 1 の高い死亡リスクは、呼吸器疾患による死亡によって強調され(aHR:2.30、95%CI:1.94~2.72)、低体重の維持が呼吸器疾患による高い死亡リスクと強く関連していることが示唆された。サンプル全体のほとんどの結果が男性および女性被験者

の結果と一致することを確認した。病歴のない人に焦点を当てた分析でも同様の傾向が観察され、これは体重変化と死亡率の関連性の潜在的な交絡因子であり、体重変化が死亡リスクに因果関係を有する可能性があることが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 16. Alfaro I†, Ejima K†, Teixeira CVL, Germanio CD, Sarah J. Mitchell SJ, Hamilton S, Ferrucci L, Price NL, Allison DB, Bernier M, de Cabo R	4. 巻 36
2. 論文標題 Empirical vs theoretical power and type-I error (‘false positive’) rates estimated from real murine aging research data	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109560	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Tahir Muna J., Ejima Keisuke, Li Peng, Demerath Ellen W., Allison David B., Fields David A.	4. 巻 17
2. 論文標題 Associations of breastfeeding or formula feeding with infant anthropometry and body composition at 6 months	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Maternal & Child Nutrition	6. 最初と最後の頁 e13105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/mcn.13105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ejima Keisuke, Brown Andrew W., Smith Daniel L., Beyaztas Ufuk, Allison David B.	4. 巻 -
2. 論文標題 Murine genetic models of obesity: type I error rates and the power of commonly used analyses as assessed by plasmid-based simulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Obesity	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41366-020-0554-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ejima Keisuke, Brown Andrew W, Schoeller Dale A, Heymsfield Steven B, Nelson Erik J, Allison David B	4. 巻 110
2. 論文標題 Does exclusion of extreme reporters of energy intake (the “Goldberg cutoffs”) reliably reduce or eliminate bias in nutrition studies? Analysis with illustrative associations of energy intake with health outcomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 1231 ~ 1239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajcn/nqz198	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Keisuke Ejima
2. 発表標題 Postmenopausal Longitudinal Bone Mineral Density (BMD) Trajectory Improves Prediction Accuracy of Fracture Risk
3. 学会等名 The International Congress on Industrial and Applied Mathematics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keisuke Ejima
2. 発表標題 Assessment of Type I Error Rates and Power of Common Analysis Methods in Murine Obesity-Related Study: 'Plasmode-Based' Simulation
3. 学会等名 ASN Scientific Sessions and Annual Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keisuke Ejima
2. 発表標題 Does Exclusion of Extreme Reporters of Energy Intake Make Results Less Biased in Nutrition Studies?
3. 学会等名 Obesityweek (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------