
フレイルを抱える地域在住高齢者の BMIと脳容積の検討

Association between body mass index and brain volume in community-dwelling older adults living with frailty

岩手医科大学 内科学講座 脳神経内科・老年科分野

石塚 直樹、赤坂 博、前田 哲也*

はじめに

フレイルは、「高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい状態で、筋力の低下により動作の俊敏性が失われて転倒しやすくなるような身体的問題のみならず、認知機能障害やうつなどの精神・心理的問題、独居や経済的困窮などの社会的問題を含む概念」と定義されている¹⁾。フレイルは健康と要介護状態の中間に位置する状態とされ、適切に介入することで要介護状態への移行を防ぐことが可能とされる。身体的フレイルは日本人高齢者全体の8.7%、プレフレイルを含めると約50%と報告されている²⁾。

体重減少は、身体的フレイルの診断基準であるJapan Cardiovascular Health Study (J-CHS) 基準³⁾に含まれる項目であるが、body mass index (BMI) の低値のみならず高値もフレイルのリスクとなることが、国内外で報告されている^{4,5)}。またフレイルとBMIはいずれも認知機能低下や脳容積の変化に影響することが知られており、フレイルの状態においてBMIが中枢神経系に与える影響が異なる可能性がある。

本研究では、我々が参画する「健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究」(Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia: JPSC-AD)⁶⁾の全国8か所からなる地域高

齢者1万人以上を対象としたデータから、地域在住高齢者のフレイルとBMIの関連、およびフレイルを抱える対象のBMIと脳容積の関連について調査した⁷⁾。

方法

身体的フレイルはJ-CHS基準に基づき、基準を3つ以上満たすものをフレイル、1つまたは2つを満たすものをプレフレイルに分類した。BMIは18.5未満(低BMI群)、18.5-24.9(中間BMI群)、25以上(高BMI群)の3群に分類した。

①フレイルとBMIの関連について

JPSC-ADに参加した地域在住高齢者11,957名のうち、データ欠損のない7,783名を対象とした(図1)。BMIとフレイルの関連性は、二項ロジスティック回帰分析により検討した。年齢および性別調整モデルと多変量調整モデル(調整変数:年齢、性別、施設、9年以下の正規教育歴、高血圧、糖尿病、脳血管疾患の既往歴、および心疾患の既往歴)を設定した。

②BMIと脳容積の関連について

7,783名のうち、プレフレイルまたはフレイルと診断されたデータ欠損のない3,627例を対象とした(図1)。脳容積はMRI(3D-T1強調像)を用い、FreeSurferで自動算出し、頭蓋内容積で補正した。年齢、性別、教育歴、高血圧、糖尿病、脳血管疾

* Naoki Ishizuka, Hiroshi Akasaka, Tetsuya Maeda: Division of Neurology and Gerontology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University, Iwate, Japan

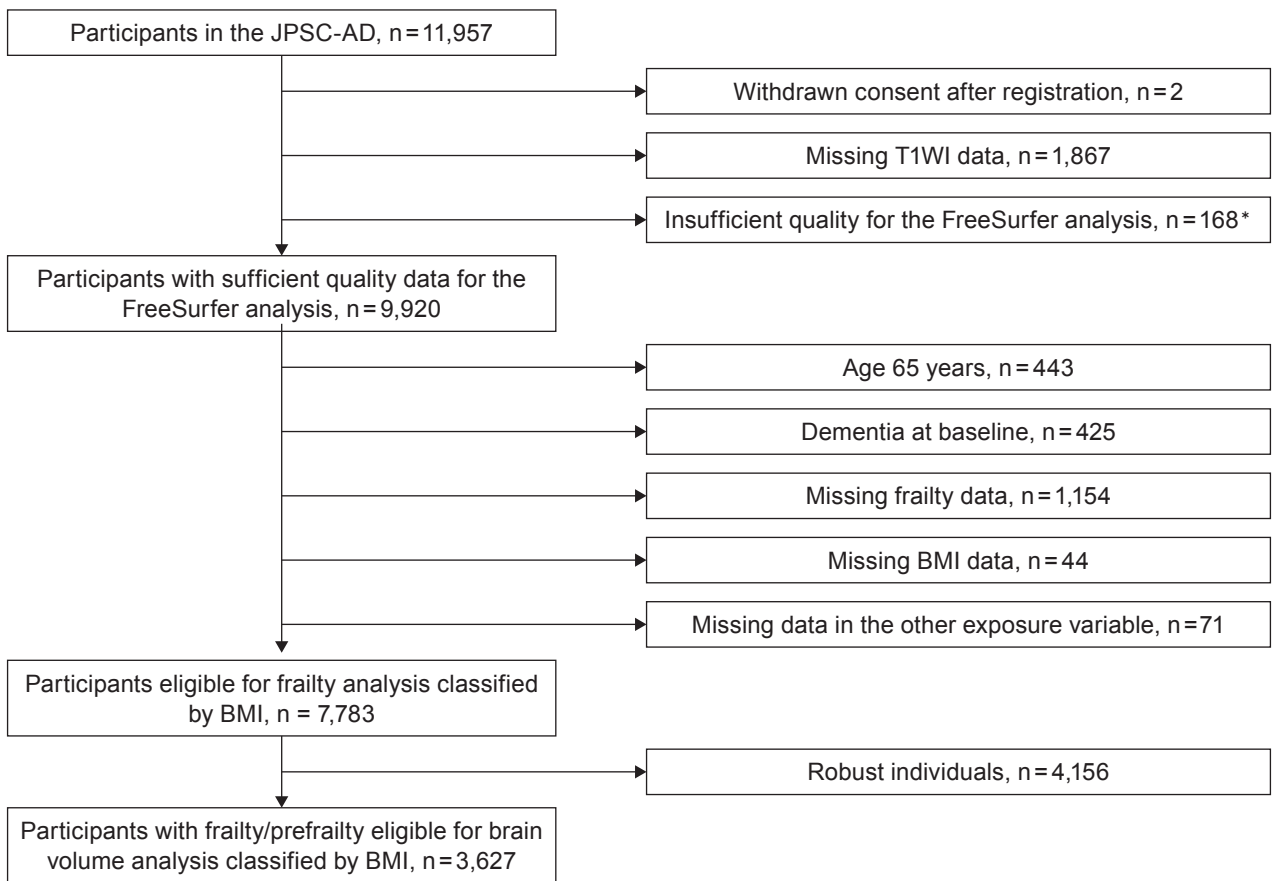


図1 Process for selecting participants eligible for this study

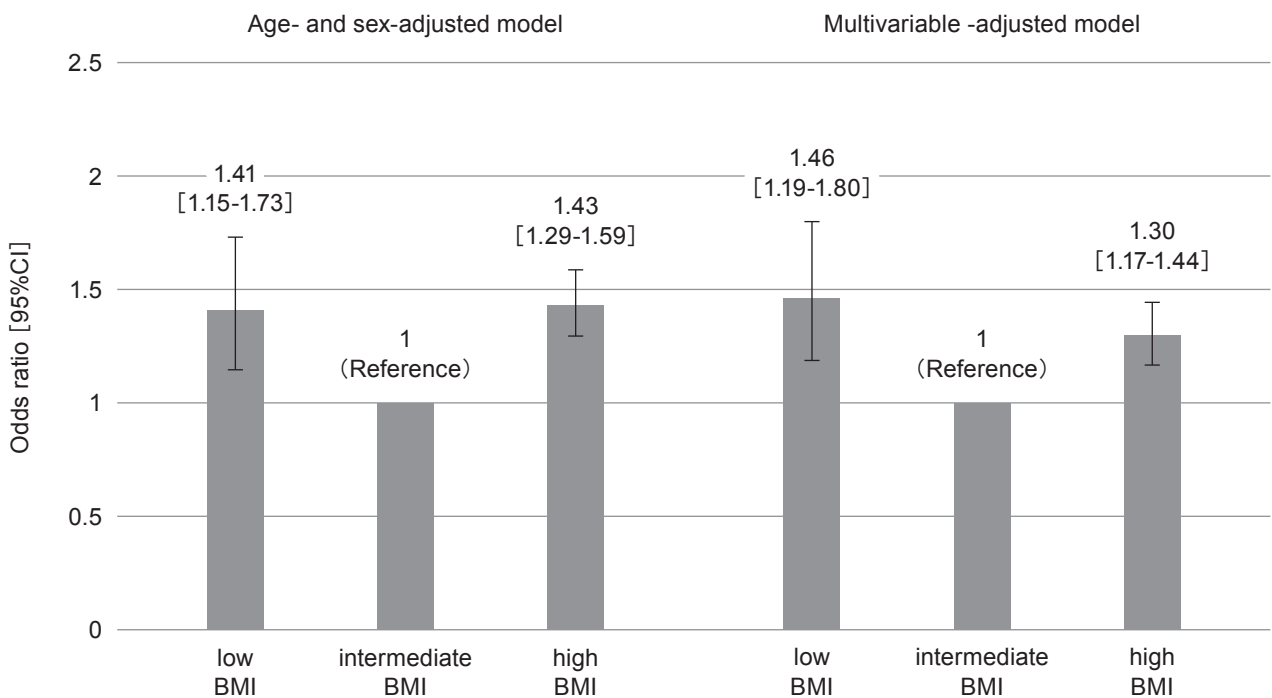


図2 Estimated odds ratios of frailty: comparison of the low and high body mass index (BMI) groups with the reference group (intermediate BMI) in 7,783 participants eligible for frailty analysis

患・心疾患既往、Mini-Mental State Examination (MMSE) の得点、apolipoprotein E (APOE) ε 4を共変量として、ロジスティック回帰、分散分析、共分散分析、二元配置分散分析によりBMI、フレイルと脳容積の関連を検討した。

結果

①フレイルとBMIの関連について

7,783例の内訳は、低BMI群 412例、中間BMI群 5,193例、高BMI群 2,178例であった。年齢・性別調整モデルにおいて低BMI群では1.41 (95%信頼区間

表1 Characteristics of 3,627 older adults living with frailty stratified by body mass index

	Low BMI group	intermediate BMI group	High BMI group	p-value
Number	219	2,274	1,134	-
Age, years, mean ± SD	74.1 ± 6.8	74.0 ± 6.5	73.2 ± 6.4	0.001
Female sex, n (%)	150 (68.5)	1,346 (59.2)	653 (57.6)	0.017
Formal education ≤ 9 years, n (%)	52 (23.7)	738 (32.5)	420 (37.0)	< 0.001
Hypertension, n (%)	127 (58.0)	1,612 (70.9)	949 (83.7)	< 0.001
Diabetes mellitus, n (%)	23 (10.5)	359 (15.8)	286 (25.2)	< 0.001
History of stroke, n (%)	5 (2.3)	142 (6.2)	68 (6.0)	0.268
History of heart disease, n (%)	16 (7.3)	265 (11.7)	140 (12.3)	0.097
MMSE, mean ± SD	27.3 ± 2.6	27.3 ± 2.5	27.2 ± 2.4	0.348
APOE ε4 carrier, n (%)	52 (24.4)	386 (17.3)	198 (17.7)	0.034

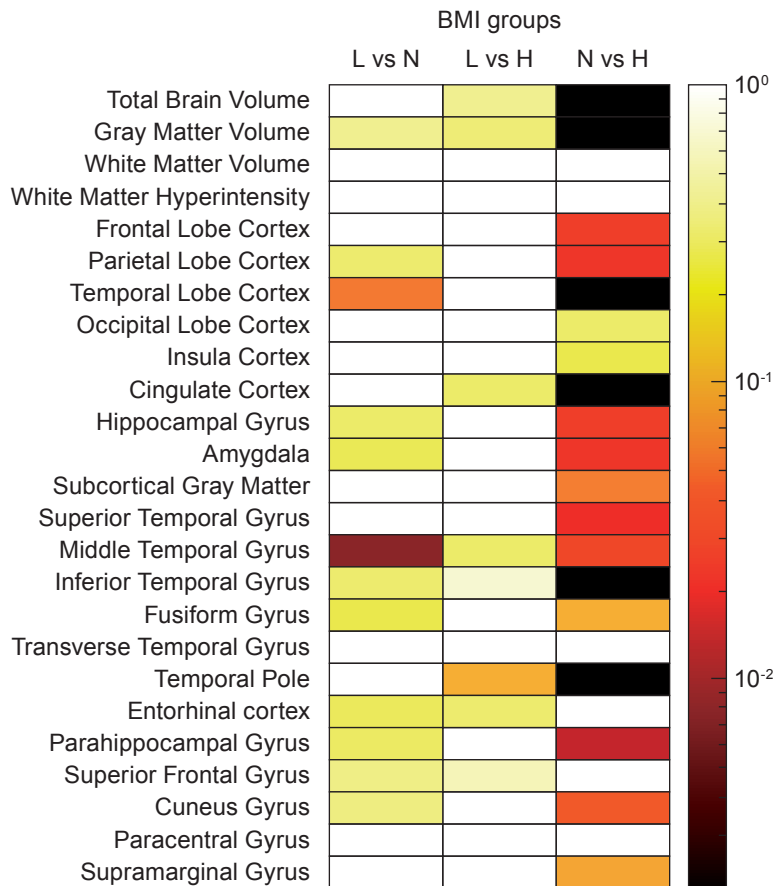


図3 Brain volume differences in 3,627 older adults living with frailty stratified by body mass index

表2 Multivariate-adjusted mean brain volumes of 3,627 older adults living with frailty stratified by body mass index

Segments	Estimated volume ratio (95%CI) of BMI group			Main effect of BMI group			Post-hoc test					
	Low(L)	Intermediate(I)	High(H)	F	p-value	η^2	p-value (LSD)			p-value (Bonferroni)		
							(L)vs(I)	(L)vs(H)	(I)vs(H)	(L)vs(I)	(L)vs(H)	(I)vs(H)
	(L)vs(I)	(L)vs(H)	(I)vs(H)	(L)vs(I)	(L)vs(H)	(I)vs(H)	(L)vs(I)	(L)vs(H)	(I)vs(H)	(L)vs(I)	(L)vs(H)	(I)vs(H)
Total Brain Volume	67.2(66.7-67.6)	67.3(67.2-67.5)	66.8(66.6-67.0)	9.07	< 0.001	0.005	0.462	0.160	0.000	> 0.999	0.479	< 0.001
Gray Matter Volume ^a	36.4(36.1-36.7)	36.6(36.5-36.7)	36.1(36.0-36.3)	17.12	< 0.001	0.009	0.156	0.126	0.000	0.468	0.377	< 0.001
White Matter Volume ^a	29.0(28.8-29.3)	28.9(28.8-29.0)	28.9(28.8-29.0)	0.24	0.784	< 0.001	0.515	0.489	0.880	> 0.999	> 0.999	> 0.999
White Matter T1-Hypointensity ^a	0.410(0.358-0.463)	0.409(0.392-0.425)	0.422(0.399-0.446)	0.45	0.639	< 0.001	0.950	0.684	0.346	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Frontal Lobe Cortex ^b	14.3(14.1-14.4)	14.3(14.3-14.3)	14.2(14.2-14.3)	3.46	0.032	0.002	0.335	0.726	0.010	> 0.999	> 0.999	0.031
Parietal Lobe Cortex ^b	9.55(9.47-9.63)	9.62(9.599-65)	9.56(9.52-9.60)	4.13	0.016	0.002	0.118	0.851	0.009	0.353	> 0.999	0.027
Temporal Lobe Cortex ^b	9.40(9.33-9.48)	9.49(9.47-9.52)	9.39(9.36-9.42)	14.26	< 0.001	0.008	0.021	0.745	0.000	0.062	> 0.999	< 0.001
Occipital Lobe Cortex ^b	3.82(3.78-3.87)	3.83(3.82-3.85)	3.81(3.80-3.83)	1.31	0.270	0.001	0.628	0.742	0.110	> 0.999	> 0.999	0.330
Insula Cortex ^b	1.26(1.25-1.28)	1.27(1.26-1.27)	1.26(1.25-1.27)	1.74	0.176	0.001	0.424	0.901	0.074	> 0.999	> 0.999	0.222
Cingulate Cortex ^b	1.76(1.74-1.78)	1.76(1.75-1.77)	1.74(1.73-1.75)	5.94	0.003	0.003	0.896	0.117	0.001	> 0.999	0.350	0.002
Hippocampal Gyrus ^b	0.740(0.730-0.750)	0.748(0.745-0.752)	0.741(0.737-0.746)	4.12	0.016	0.002	0.107	0.805	0.010	0.321	> 0.999	0.029
Amygdala ^b	0.269(0.263-0.275)	0.275(0.273-0.276)	0.271(0.268-0.273)	3.68	0.025	0.002	0.089	0.652	0.019	0.268	> 0.999	0.029
Subcortical Gray Matter ^b	5.12(5.07-5.17)	5.14(5.135-16)	5.11(5.09-5.13)	2.82	0.060	0.002	0.322	0.850	0.022	0.966	> 0.999	0.067
Superior Temporal Gyrus ^b	2.01(1.99-2.04)	2.02(2.02-2.03)	2.00(1.99-2.02)	3.83	0.022	0.002	0.417	0.559	0.006	> 0.999	> 0.999	0.019
Middle Temporal Gyrus ^b	1.91(1.89-1.94)	1.95(1.94-1.96)	1.93(1.92-1.94)	6.70	0.001	0.004	0.003	0.114	0.011	0.008	0.341	0.034
Inferior Temporal Gyrus ^b	1.93(1.90-1.95)	1.95(1.94-1.95)	1.91(1.90-1.92)	14.27	< 0.001	0.008	0.119	0.258	0.000	0.356	0.774	< 0.001
Fusiform Gyrus ^b	1.71(1.69-1.74)	1.74(1.73-1.74)	1.72(1.71-1.73)	3.29	0.037	0.002	0.072	0.496	0.038	0.215	> 0.999	0.113
Transverse Temporal Gyrus ^b	0.179(0.175-0.182)	0.181(0.180-0.182)	0.181(0.179-0.182)	0.54	0.584	< 0.001	0.307	0.328	0.982	0.922	0.984	> 0.999
Temporal Pole ^b	0.488(0.479-0.497)	0.489(0.486-0.492)	0.478(0.474-0.482)	10.45	< 0.001	0.006	0.875	0.037	0.000	> 0.999	0.110	< 0.001
Entorhinal Cortex	0.347(0.340-0.355)	0.354(0.352-0.356)	0.354(0.350-0.357)	1.44	0.236	0.001	0.091	0.118	0.943	0.274	0.353	> 0.999
Parahippocampal Gyrus	0.364(0.357-0.370)	0.369(0.367-0.372)	0.364(0.361-0.367)	4.82	0.008	0.003	0.103	0.893	0.004	0.308	> 0.999	0.013
Superior Frontal Gyrus	3.63(3.60-3.67)	3.66(3.65-3.67)	3.66(3.64-3.67)	1.05	0.349	0.001	0.148	0.222	0.763	0.443	0.665	> 0.999
Cuneus Gyrus	0.487(0.479-0.495)	0.494(0.491-0.496)	0.488(0.484-0.492)	3.63	0.027	0.002	0.138	0.840	0.015	0.413	> 0.999	0.044
Paracentral Gyrus	0.621(0.611-0.632)	0.620(0.617-0.622)	0.617(0.613-0.622)	0.51	0.599	< 0.001	0.752	0.456	0.366	> 0.999	> 0.999	> 0.999
Supramarginal Gyrus	1.806(1.782-1.830)	1.812(1.804-1.819)	1.798(1.787-1.808)	2.27	0.104	0.001	0.651	0.535	0.034	> 0.999	> 0.999	0.101

1.15-1.73)、高BMI群では1.43 (1.29-1.59)、多変量調整モデルにおいて低BMI群では1.46 (1.19-1.80)、高BMI群では1.30 (1.17-1.44)であった。いずれのモデルにおいても中間BMI群と比較して、低BMI群と高BMI群でフレイルを有するオッズ比が有意に高かった(図2)。

②BMIと脳容積の関連について

3,627例の内訳は、低BMI群 219例、中間BMI群 2,274例、高BMI群 1,134例であった(表1)。中間BMI群と比較して、低BMI群では中側頭回のみにおいて有意に容積が小さかった($p=0.008$) (表2)。一方で、高BMI群では全脳容積($p<0.001$)と灰白質容積に加え、前頭皮質($p=0.031$)、頭頂皮質($p=0.027$)、側頭皮質($p<0.001$)、帯状皮質($p=0.002$)、海馬回($p=0.029$)、上側頭回($p=0.002$)、中側頭回($p=0.034$)、下側頭回($p<0.001$)、紡錘状回($p=0.001$)、側頭極($p<0.001$)、海馬傍回($p=0.013$)、楔状回($p=0.044$)など、広範囲な領域の局所容積が有意に小さかった(表2)。図3では、BMI群間の脳容積差をヒートマップで示し、色の濃淡がp値の大きさを表している。

考察

地域在住高齢者において、中間BMI群と比較し高BMI群と低BMI群いずれもフレイルを有するオッズ比が高値であった。本研究は横断研究のため因果関係については言及できないが、高齢となつてからBMIを適正に管理するのではなく、中年期からの適正な体型の維持が将来的なフレイルへの対応として重要である可能性が考えられた。

脳容積については、中間BMI群と比較して高BMI群および低BMI群で有意に小さかった。特に高BMI群“太ったフレイル”において広範な容積の変化を認め、この結果は肥満と脳構造の変化の関連を示した先行研究^{8,9)}を支持している可能性がある。また“太ったフレイル”は生活習慣病の合併が多く、教育歴が低いといった、脳容積の小ささに関連する複数の要因を有しており、これらも影響している可能性が考えられた。“太ったフレイル”にみられた広範な領域での変化のメカニズムは、BMI以外の複合的な要因が影響している可能性が想定された。一方、低BMI群は女性およびAPOE ε4陽性との関連が認められた。既報では中側頭回については、低体重のAlzheimer病(Alzheimer's disease: AD)¹⁰⁾や低栄養状態がAD様の脳構造と関連¹¹⁾することが報告されている。本研究は認知機

能が維持されている対象での検討であるが、低BMI群では中側頭回の容積が有意に小さく、ADで影響を受ける領域との重なりが認められた。この所見は、低BMIとAD関連領域との構造的特徴の共通性を示唆する可能性がある。

おわりに

中間BMI群と比較して、高BMIまたは低BMIを有するフレイル高齢者では、全脳および局所脳容積において異なるパターンの変化が認められた。低体重に関連するフレイルと肥満に関連するフレイルには異なるメカニズムが想定され、脳容積にも影響している可能性がある。

引用文献

- 1) 日本老年医学会. フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント. 2014.
- 2) Murayama H, Kobayashi E, Okamoto S, et al. National prevalence of frailty in the older Japanese population: Findings from a nationally representative survey. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020; 91: 104220.
- 3) Satake S, Arai H. The revised Japanese version of the cardiovascular health study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int.* 2020; 20: 992-993.
- 4) Watanabe D, Yoshida T, Watanabe Y, et al. A U-Shaped relationship between the prevalence of frailty and body mass index in community-dwelling Japanese older adults: the Kyoto-Kameoka study. *J Clin Med.* 2020; 9: 1367.
- 5) Rietman ML, van der Schans CP, Bultmann U, et al. The association between BMI and different frailty domains: a U-shaped curve? *J Nutr Health Aging.* 2018; 22: 8-15.
- 6) Ninomiya T, Nakaji S, Maeda T, et al. Study design and baseline characteristics of a population-based prospective cohort study of dementia in Japan: the Japan prospective studies collaboration for aging and dementia (JPSC-AD). *Environ Health Prev Med.* 2020; 25: 64.
- 7) Naoki I, Hiroshi A, Mitsunobu S, et al. Differential brain volume between obese and underweight cognitively normal older adults with frailty in the JPSC-AD. *Sci Rep.* 2025; 15 :19702.
- 8) Ronan L, Alexander-Bloch A, Wagstyl K, et al.

- Obesity associated with increased brain age from midlife. *Neurobiol Aging*. 2016; 47: 63-70.
- 9) Cherbuin N, Sargent-Cox K, Fraser M, et al. Being overweight is associated with hippocampal atrophy: the PATH through life study. *Int J Obes (Lond)* . 2015; 39: 1509-1514.
- 10) Grundman M, Corey-Bloom J, Jernigan T, et al. Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology*. 1996; 46: 1585-1591.
- 11) Verhaar BJH, Prins ND, van Dalen JW, et al. Nutritional status and structural brain changes in Alzheimer's disease: The NUDAD project. *Alzheimers Dement (Amst)* . 2020; 11: e12063.

この論文は、2026年3月7日（土）第26回東北老年期認知症研究会で発表された論文です。