

神奈川県立保健福祉大学 大学院

保健福祉学研究科保健福祉学専攻

**【博士論文】**

血清 Aspartate aminotransferase 濃度高値の  
骨格筋障害のスクリーニングとしての意義  
-神奈川県大規模保健医療データを用いた検討-

2019 年度修了

博士後期課程

学籍番号：61720003

柴田 みち

研究指導教員           ： 中島 啓 教授

研究指導補助教員   ： 杉山 みち子 教授   菅原 憲一 教授

## 目次

➤ 略語および言語の説明 .....	2
<b>I. 諸言・背景</b> .....	3
1. 体重異常の両極における負荷.....	3
2. 高齢者の低栄養に関する問題.....	3
3. 血液生化学的なアプローチ .....	4
4. 大規模な保健医療データを用いることの意義 .....	5
<b>II. 研究の目的</b> .....	6
<b>III. 研究の概要および倫理的配慮</b> .....	7
<b>IV. 対象者の背景</b> .....	8
1. 対象者.....	8
2. 測定項目および除外基準.....	8
<b>V. 統計解析</b> .....	10
<b>VI. 研究 1：2008 年度のデータを用いた BMI 区分別の血清 AST に関する横断研究</b> ..	11
1. 目的 .....	11
2. 検討方法 .....	11
3. 解析方法 .....	11
4. 結果 .....	12
5. 考察 .....	13
➤ 小括 .....	16
<b>VII. 研究 2：2014 年のデータを用いた血清 AST 区分別の血清クレアチニンに関する横断研究</b> .....	17
1. 目的 .....	17
2. 検討方法 .....	17
3. 解析方法 .....	17
4. 結果 .....	17
5. 考察 .....	18
➤ 小括 .....	19
<b>VIII. 研究 3：2008 年と 2014 年のデータを用いた血清 AST 高値と 6 年後の体重減少を伴う低体重との因果関係に関する縦断研究</b> .....	20
1. 目的 .....	20
2. 検討方法 .....	20
3. 解析方法 .....	21
4. 結果 .....	21
5. 考察 .....	23
➤ 小括 .....	25

IX. まとめ.....	26
X. 研究の限界.....	27
XI. 結論.....	28
XII. 図表.....	29
引用文献.....	46
添付資料.....	52

➤ 略語および言語の説明

略語	正式名	説明
BMI	Body Mass Index	体格指数 (体重 kg/身長 m <sup>2</sup> )
GH	Growth Hormone	成長ホルモン
IGF- I	Insulin-like Growth Factor	インスリン様成長因子 I
DHEA	Dehydroepiandrosterone	副腎皮質分泌ホルモン
テストステロン	Testosterone	男性ホルモン
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
NDB	National Database	レセプト情報・特定健診等情報データベース
ADL	Activities of Daily Living	日常生活動作
γ-GTP	γ-glutamyl Transpeptidase	γグルタミル基転移酵素
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	善玉コレステロール
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
EM-AST	Estimated means of serum AST	推定平均 AST
EM-ALT	Estimated means of serum ALT	推定平均 ALT
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
UW	Under Weight	低体重
≥5%WL	≥5%Weight Loss	5%の体重減少
UWWL	Under Weight Weight Loss	体重減少をともなう低体重
AN	Anorexia nervosa	神経性食思不振症

## I. 諸言・背景

### 1. 体重異常の両極における負荷

体重異常の両極（やせ・肥満）では、標準体重に比べて、死亡率や疾病罹患率（生活習慣病、がんなど）が増加することが諸外国をはじめわが国でも多数報告されている<sup>1)~8)</sup>。

体重異常の正の負荷（肥満）には、高血圧症、2型糖尿病、脂質異常症などが含まれる。肥満に関しては、従来、欧州や米国などで問題提起され、栄養療法をはじめ様々な治療法ならびに予防法などが提言され、一部ではその効果が出ている<sup>9)10)</sup>。一方、体重異常の負の負荷（痩せ）には、慢性閉塞性肺疾患に代表される代謝亢進<sup>11)</sup>などの病態による低体重、および若い女性のやせ願望<sup>12)</sup>や精神疾患などが要因となり発症する神経性痩せ症や摂食障害による低体重が含まれる<sup>13)</sup>。

若年期から体重異常の両極にある場合は、長期にわたりこの体重異常の負荷（病態）に曝されると考えられ、特に低体重の長期化により、栄養状態に影響を与えることが懸念される。

### 2. 高齢者の低栄養に関する問題

日本を含む多くの先進国では、平均寿命が飛躍的に伸びており、今後もさらに延伸すると推計されている<sup>14)15)</sup>。なかでも、65歳以上の高齢者人口および割合は一貫して増加し、今後も上昇し続けると推計されている<sup>16)</sup>。一方で、平均寿命の延伸にともない、健康寿命との差の「不健康な期間」の拡大が懸念されている<sup>17)</sup>。高齢者の要支援・要介護となる主な原因は、脳血管疾患、心疾患、糖尿病などの生活習慣病関連が約3割、認知症、骨折・転倒、高齢による衰弱などの高齢による要因が5割以上を占めている<sup>18)</sup>。

WHO、FAOをはじめとする世界の保健・食糧・医療機関等において低栄養と過剰栄養が共存する、栄養障害の二重負荷（Double burden of malnutrition<sup>19) 20)</sup>）の概念が知られている<sup>21)</sup>。中高年の肥満が問題となる一方、超高齢社会の現在では、低栄養傾向の高齢者の増加<sup>22)</sup>、が問題となっている。

厚生労働省が推進する健康日本21（第二次）では、「BMI（Body mass index）20kg/m<sup>2</sup>以下の低栄養傾向にある高齢者の割合の増加の抑制」がとりあげられている。日本人を対象としたコホート研究で、BMI20 kg/m<sup>2</sup>以下において、要介護や総死亡リスクが有意に高くなることが明らかにされている<sup>1)</sup>ため、日本肥満学会のやせの判定基準はBMI18.5 kg/m<sup>2</sup>未満であるが、より前段階での低栄養予防の促進を目標にするため高齢者の低栄養傾向の基準をBMI20 kg/m<sup>2</sup>としている。

高齢者は、独居や高齢者のみの世帯では、食事そのものへの関心が薄れ、食事回数が減るといった特徴があり<sup>23)24)</sup>、食事摂取量が低下しやすい。さらに、高齢者は、独居や貧困などの社会的要因、認知機能障害などの精神的要因、味覚障害および食欲低下などの加齢の影響、疾病の影響など、様々な要因により低栄養に陥りやすい<sup>25)26)</sup>。食事摂取量の低

下により、必要なエネルギー、たんぱく質、ビタミン、ミネラルなどの不足の状態が長期にわたると、低栄養状態となり、体重が減少する。低栄養、体重減少により、筋量と筋力の進行性かつ全身性の減少に特徴づけられる“サルコペニア”を含む多様な要因が影響しあい、フレイルが悪化していく<sup>27)</sup>。

#### 【図1：フレイルサイクル】

フレイルとは Frailty の新たな日本語訳で、加齢に伴う心身機能の低下に伴い、日常生活機能障害や合併症、要介護状態に転帰しやすい状態であり、機能（自立）障害にいたる前段階と捉えられている<sup>28)~30)</sup>。

一般的に70歳までに、20歳代に比較すると骨格筋面積は25~30%、筋力は30~40%減少し、50歳以降は毎年1~2%程度筋肉量が減少すると言われており、さらに加齢とともに起こる骨格筋量の低下は、骨格筋線維の減少ならびに個々の筋線維の委縮による<sup>31)</sup>。高齢者は、食事摂取量の低下だけではなく、加齢による成長ホルモン（GH）、インスリン様成長因子I（IGF-I）、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）、テストステロンなどのホルモン分泌が低下する<sup>32)</sup>ことも、体重減少に影響をおよぼしている。体重が減少することによりサルコペニアへ、サルコペニアにより活力や筋力が低下し日常の活動度が減少し、消費エネルギー量の減少を招き、結果として食欲低下に繋がり、さらに栄養不良状態を促進させる、という悪循環に陥りやすい<sup>27)31)</sup>。

サルコペニアは高齢期にみられる骨格筋量の減少と筋力もしくは身体機能（歩行速度など）の低下により定義され<sup>33)34)</sup>、サルコペニアと死亡リスクの上昇との関連が示されている<sup>35)~37)</sup>。サルコペニアは、握力、歩行速度、筋肉量により診断される<sup>38)</sup>が、これらの測定には、マンパワーと時間を要するため、簡便な、血液検査値等での診断方法の検討が望まれる。

#### 【図2：サルコペニアの診断基準】

### 3. 血液生化学的なアプローチ

血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ濃度（aspartate aminotransferase；AST）ならびにアラニンアミノトランスフェラーゼ濃度（alanine aminotransferase；ALT）は、臨床診療および健康診断において日常的に測定されている<sup>39)</sup>。

血清ASTは、肝臓のみならず、心臓、骨格筋、腎臓、赤血球内にも多く含まれている。血清ALTは、肝臓における含有量が他の臓器に比べて圧倒的に多いため、測定値は、肝臓の病変の診断に用いられる<sup>40)~42)</sup>。

#### 【図3：各組織中のトランスアミナーゼ】

血清ASTと血清ALTは、細胞内の $\alpha$ -アミノ酸と $\alpha$ -ケト酸が反応してアミノ基がケトン基に転移し、新たな $\alpha$ -アミノ酸と $\alpha$ -ケト酸を生じる、アミノ基転移反応に必要な酵素である。具体的には、アミノ基をアスパラギン酸とアラニンからケトグルタル酸に移して、オキサロ酢酸およびピルビン酸を生成し、その触媒作用の補酵素がピリドキサルリン

酸（ビタミン B<sub>6</sub>の活性型）である<sup>43)</sup>。

#### 【図4：アミノ基転移反応】

この反応は、生体内のアミノ酸生成と糖質の代謝に関連する重要な反応である<sup>44)45)</sup>。血清 AST、血清 ALT の上昇のメカニズムは、これらが含まれている細胞の壊死や細胞膜の透過性亢進により細胞外に遊出（逸脱）する。AST は、全身の臓器に含まれているため、全身の臓器障害が起こった場合に上昇し、血清 ALT は、肝臓における含有量が他の臓器に比べて圧倒的に多いため、肝細胞障害を有する場合に上昇することが考えられる<sup>39)41)46)</sup>。

一方、慢性的な低栄養では他の栄養素と同様にビタミン B<sub>6</sub>不足もおきるため、血清 AST、血清 ALT の機能が低下し、生体内のアミノ酸バランスに影響を及ぼすと考えられる<sup>47)48)</sup>。特に高齢者のアミノ酸アンバランスは、サルコペニアを悪化させる可能性が高い。欧米人を対象とした調査では、血清 ALT 低値と死亡率との関連性が報告されている。そのメカニズムの一つとしては、血清 ALT 低値と体脂除脂肪量（筋肉）の減少、いわゆるサルコペニアとの関連によるものが考えられている<sup>49)~52)</sup>。

定期検診を受けた 79,623 人の日本人において、低年齢者と高齢者での BMI と血清 AST の関係を調査した結果では、低体重の高年齢者において、正常体重の若年齢者または低体重の若年齢者よりも血清 AST が高く、BMI 区分ごとの血清 AST は、J 字型のグラフを示した<sup>53)</sup>。この結果では、低体重の高年齢者の血清 AST 高値は、全身の臓器障害を反映しており、広範囲な骨格筋の障害の可能性について推察している。しかし、横断研究であるため、生活習慣等の交絡因子の影響は検討されていない。

低栄養を判定する際にもっとも使用されている生化学検査値のマーカーとしては、血清アルブミンがあげられる<sup>54)55)</sup>が、アルブミン値単独では、低栄養の原因として、体内のアルブミン合成能の低下あるいは消費の亢進の判別がつかないため、直接筋肉の減少いわゆるサルコペニアの診断には使用できない<sup>56)</sup>。

#### 4. 大規模な保健医療データを用いることの意義

体重異常の両極では死亡率や疾病罹患率が高いことが報告されているが、多くの報告では、体重異常の両極にある人は年代別に層別化すると人数が少なく、その集団内の病態頻度、ならびに生活習慣、喫煙、飲酒、運動などの体重以外の特徴等を統計学的に把握することが難しい。また、現在、健康寿命やサルコペニアとの関連がみられる検査項目、ならびにこれらと生活習慣との関連性については、あきらかにされていない。

本研究は、厚労省より提供を受けた特定健診 NDB データ（ビッグデータ）を用いて、体重異常の両極において各種検査項目および測定値に対する加齢の影響、ならびにこれらと生活習慣との関連性をあきらかにし、健康寿命の延伸に貢献できるエビデンスを構築することを目的とする。

## II. 研究の目的

超高齢社会の現代では、低栄養状態の高齢者の存在が問題視されている。高齢期にみられる骨格筋量の減少と筋力もしくは身体機能の低下により定義されるサルコペニアは、診断にマンパワーと時間を要する。また、フレイルサイクルにあるように、様々な要因が関わっているため、サルコペニアの改善にはかなりの時間を要すると考えられる。そこで、本研究は、日常診療で簡便に用いられている血清 AST、血清 ALT に着目し、これらの検査値と骨格筋量の減少、いわゆるサルコペニアとの関連性をあきらかにすること、さらに、血清 AST 高値と、骨格筋量の減少を反映すると考えられる体重減少を伴う低体重との因果関係をあきらかにすることを目的とし、以下の研究を計画した。

### ➤ 研究 1 (BMI カテゴリ別の血清 AST に関する横断研究)

高齢者における低体重者の血清 AST 濃度、血清 ALT 濃度の特徴をあきらかにすることを目的とした。

### ➤ 研究 2 (血清 AST カテゴリ別の血清クレアチニンに関する横断研究)

血清 AST 濃度と筋肉量を反映する血清クレアチニン値との関連性をあきらかにすることを目的とした。

### ➤ 研究 3 (血清 AST 高値と体重減少を伴う低体重との因果関係に関する縦断研究)

血清 AST 高値と体重減少を伴う低体重との因果関係をあきらかにすることを目的とした。

### III. 研究の概要および倫理的配慮

本研究は、「ナショナルデータベース（NDB）を用いた生活習慣病の臨床疫学研究－神奈川県における横断・縦断解析－」である。

2013年に、厚生労働省は、日本の大学、病院、研究センターなどの機関が使用するためのレセプト情報および特定健康診査に関する情報の累積データの提供を開始した。これらのデータはデジタル記録され、「医療関連データの第三者への提供」の概念に従い第三者へ提供される。我々の研究プロトコルは、神奈川県立保健福祉大学研究倫理審査委員会（10-43）の承認を受け、2016年10月に厚生労働省にデータ提供を申請し、専門家による協議の後、2016年12月に承認を受けた（No.121）。なお、厚労省は、NDBデータの研究者への提供をホームページ上で公開している。（データ申請者は、神奈川県立保健福祉大学 中村丁次 学長）。本研究は、全国データベースからの健診等情報データの二次利用を含む臨床疫学研究であり、研究プロトコルのベースについては、他で説明されている<sup>57)</sup>。

個人レベル情報は、ID1は被験者の保険番号、性別、生年月日に基づき決定され、ID2は被験者の氏名、生年月日、性別によって決定され、どちらも匿名化された数字と文字で構成されている。

我々の研究は、厚生労働省の医療関連データの第三者への提供の一部であり、データの使用についてのインフォームド・コンセントは各被験者から得られていないが、NDBデータの研究者への提供について、厚生労働省のホームページ上で公開されている。なお、平成30年度より、NDBデータの研究の実施に関して、神奈川県立保健福祉大学のホームページに掲載されている。研究に用いるための匿名化されたデータは、平成29年8月以降、神奈川県立保健福祉大学の情報分析安全管理室に保管されている。

本研究は、神奈川県立保健福祉大学研究倫理審査委員会の承認を受けて実施した（保大第10-43保大第71-75）。

## IV. 対象者の背景

### 1. 対象者

2008年に厚生労働省により主にメタボリックシンドロームの予防のための特定健康診査（以下特定健診）<sup>58)</sup>が開始された。保険者には、40歳以上の被保険者に対して特定健診を実施することが義務づけられている。よって日本では、40歳以上74歳以下の住民のほとんどが特定健診を受診することができる。2017年10月現在、神奈川県は約900万人であり、これは日本で東京都に次いで2番目に多い。全国の特定健診受診率は徐々に増加しており、2016年の神奈川県は51.0%と、全国平均とほぼ同じである<sup>59)</sup>。

本研究では、神奈川県在住で2008年～2014年に特定健診を受診した40～74歳の人々のデータを対象とした。対象者はADLが自立し、自ら健康診断に行くことができる人々である。

### 2. 測定項目および除外基準

本研究で分析に用いる項目は、特定健診の健診結果ならびに標準的な質問票の回答である<sup>60)</sup>。特定健診の健診項目<sup>96)</sup>および標準的な質問票<sup>97)</sup>については厚生労働省の“標準的な健診・保健指導プログラム”に掲載されている。

個人を特定できないよう、年齢は40～44歳、45～49歳、50～54歳、55～59歳、60～64歳、65～69歳、70～74歳に分類されていたため、それぞれの年齢層の中央値（それぞれ、42、47、52、57、62、67、72歳）に変換した。

BMIは、体重(kg)を身長(m)の二乗(m<sup>2</sup>)で割出し算出した。BMIは13のカテゴリに分類した。13.0-14.9, 15.0-16.9, 17.0-18.9, 19.0-20.9, 21.0-22.9, 23.0-24.9, 25.0-26.9, 27.0-28.9, 29.0-30.9, 31.0-32.9, 33.0-34.9, 35.0-36.9, 37.0-39.9kg/m<sup>2</sup>。

BMI40.0kg/m<sup>2</sup>以上の対象者は除外した。これは、日本肥満学会による肥満度分類の肥満3度の閾値であるためである<sup>61)</sup>。また、神経性食思不振症で治療を受けている患者のBMIを参照し、BMI13.0kg/m<sup>2</sup>未満の対象者も除外した<sup>62)63)</sup>。

低体重は18.5kg/m<sup>2</sup>未満、重度の低体重は15.0kg/m<sup>2</sup>未満とした。

血液検査は、空腹時に測定した。特定健診の健診項目として、血清AST、血清ALT、血清γ-GTPが含まれている<sup>60)</sup>。血清ASTおよび血清ALTは主に紫外吸光度法にて、γ-GTPは主に可視吸光度法にて測定された<sup>98)</sup>。

ASTをALTで除し、AST/ALTを算出した。肝炎などの慢性的な肝臓疾患では血清ALTが高値となり、AST/ALT比は1以下となるため、肝臓疾患の判定のためにAST/ALT比を用いた<sup>64)65)</sup>。非アルコール性脂肪性肝疾患では、血清AST、血清ALTが正常値の2～8倍程度上昇することが報告されており、実際、今回の対象者に100U/L以上の者が多く存在していたため、血清ASTが200U/L以上、血清ALTが200U/L以上を除外した。血清γ-GTPにおいても非アルコール性脂肪性肝疾患では300U/L近くま

で上昇する場合もあるため、300U/L以上の対象者は除外した。

血清クレアチニンは、医師の判断に基づき選択的に実施する項目である。血清クレアチニンは、可視吸光光度法にて測定された<sup>99)</sup>。血清クレアチニン、性別により推定糸球体濾過率（eGFR）が計算された<sup>66)</sup>。

## V. 統計解析

データは、人数とその人数を占める割合（%）、平均値±標準偏差（SD）または中央値（四分位範囲）として示した。

統計解析は、SAS [(SAS Japan Enterprise guide7.1), SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)] を用いて行った。

$p < 0.05$ （両側）で統計的有意差ありと判定した。

## VI. 研究 1 : 2008 年度のデータを用いた BMI 区分別の血清 AST に関する横断研究

### 1. 目的

2008 年度のデータを用いて、高齢者における低体重者の血清 AST 濃度、血清 ALT 濃度の特徴をあきらかにすることを目的とした。

### 2. 検討方法

定期検診を受けた約 8 万人の調査において、正常体重の若年齢者や低体重の若年齢者に比べて、低体重の高年齢者で血清 AST が高いことが示されている<sup>53)</sup>が、生活習慣等の交絡因子の影響は検討されていない。低体重の高年齢者においては、骨格筋の障害がある可能性を推察し、生活習慣等の影響を考慮した、BMI と血清 AST との関連についての検討を行った。2008 年 4 月から 2009 年 3 月の間に特定健診を受け、前述の除外基準にあてはまる者を除外した 892,692 人（男性 475,500 人、女性 417,192 人）を対象とした。

対象者を 40 歳代 (288,134 人)、50 歳代 (246,700 人)、60 歳代および 70 歳代 (357,858 人)、の 3 区分とした。70 歳代は人数が 110,500 人と少なかったため、60 歳代に加えた。年齢層別および BMI 区分別に、それぞれ血清 AST、血清 ALT、血清  $\gamma$ -GTP、AST/ALT 比の数値の推移を比較した。また、性別、心血管疾患歴の有無別、習慣的な運動および身体活動の有無別による BMI 区分別の血清 AST の比較を行った。さらに、一般的な線形モデルと最小二乗法を使用して、年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣（1 回 30 分以上の運動を週 2 回以上実施）、身体活動習慣（1 日 1 時間以上実施）、歩行速度、高血圧、糖尿病、脂質異常症の薬物療法の有無、心血管疾患歴の有無、血清中性脂肪、血清  $\gamma$ -GTP、血清 HDL-コレステロール、腹囲の潜在的な交絡因子（共変量）を調整したうえで、血清 AST (EM-AST) および血清 ALT (EM-ALT) の推定平均を計算し、年代別における EM-AST、EM-ALT の比較を行った。

### 3. 解析方法

年齢区分別の対象者の特徴については、連続変数とカテゴリ変数は、それぞれ分散分析 (ANOVA) と  $\chi^2$  検定を用いて評価した。

BMI 区分毎における血清 AST、血清 ALT、血清  $\gamma$ -GTP、AST/ALT の年齢層別の比較は、従属変数血清 AST (血清 ALT、血清  $\gamma$ -GTP、AST/ALT)、独立変数 BMI 区分、分類変数年齢区分とし、分散分析 (ANOVA) にて評価した。

性別、心血管疾患歴の有無別、習慣的な運動および身体活動の有無別の、BMI 区分毎の血清 AST については、変数を血清 AST、グループ変数に BMI 区分、分類変数を性別、心血管疾患歴の有無別、習慣的な運動および身体活動の有無別とし、t 検定にて評価した。

一般的な線形モデルと最小二乗法を使用した血清 AST (EM-AST)、血清 ALT (EM-

ALT) の解析は、従属変数血清 AST (血清 ALT)、独立変数 BMI 区分、分類変数年齢区分とし、交絡因子として、年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣 (1 回 30 分以上の運動を週 2 回以上実施)、身体活動習慣 (1 日 1 時間以上実施)、歩行速度、高血圧、糖尿病、脂質異常症の薬物療法の有無、心血管疾患歴の有無、血清中性脂肪、血清  $\gamma$ -GTP、血清 HDL-コレステロール、腹囲を共変数とし、分散分析 (ANOVA) にて評価した。

#### 4. 結果

40 歳代 (以後 40 代)、50 歳代 (以後 50 代)、60 歳代と 70 歳代 (以後 60 代以上とする)、の年齢 3 区分における対象者の特徴を【表 1】に示す。

BMI18.5kg/m<sup>2</sup>未満の低体重者は全体で 61,094 人であり、各年齢区分の低体重者の占める割合は、40 代 7.5%、50 代 6.4%、60 代以上 6.7%であった。重度の低体重 (BMI15.0 kg/m<sup>2</sup>未満) 者は全体で 910 人であり、各年齢区分の重度の低体重者の占める割合は、40 代 0.06%、50 代 0.08%、60 代以上 0.15%と、60 歳以上で高かった ( $p < 0.0001$ )。高血圧、糖尿病、脂質異常症の内服有の割合ならびに心血管疾患歴および脳血管疾患歴有の割合は、60 代以上で高く、続いて 50 代、40 代の順であった。

喫煙歴有の割合は 40 代で高く、毎日の飲酒歴有の割合は、50 代で高かった。定期的な運動習慣および身体活動習慣有の割合は、60 代以上で高く、40 代では低かった。歩行速度が速い割合については、60 代以上で高かった。

【図 5】は、年齢区分別かつ BMI 区分別の血清 AST (5-A)、血清 ALT (5-B)、血清  $\gamma$ -GTP (5-C)、AST/ALT (5-D) の推移である。血清 AST は低 BMI と高 BMI の両方で高く、特に 40 代では J 字型曲線を示した。一方、60 代以上では J 字型曲線の傾きは鈍くなっていた。BMI25.0 kg/m<sup>2</sup>未満では、40 代に比べて 60 代以上で血清 AST が高くなっていた。また、どの年代でも、BMI が 17.0-18.9 kg/m<sup>2</sup>、15.0-16.9 kg/m<sup>2</sup>、13.0-14.9 kg/m<sup>2</sup>と低値になるにつれ、血清 AST が高くなっており、特に 60 代以上では高値となっていた。

血清 ALT の推移は血清 AST と同様に J 字曲線型となっていたが 40 代に比べて 60 代以上では J 字型曲線の傾きが鈍くなっていた。血清 ALT は BMI25.0 kg/m<sup>2</sup>以上になると 40 代と 50 代では急激に上昇しているが、60 代以上では上昇が鈍くなっていた。BMI21.0 kg/m<sup>2</sup>未満では、年齢による違いは少なく、ほぼ線形となっていた。

血清  $\gamma$ -GTP の推移はどの年代も BMI17.0-18.9 kg/m<sup>2</sup>で最も低い J 字型曲線となっていた。40 代と 50 代は BMI が高値になるにつれ J 字型曲線の傾きが急になっていたが、60 代以上では J 字型曲線の傾きは鈍くなっていた。血清  $\gamma$ -GTP は BMI23.0 kg/m<sup>2</sup>以上になると 40 代と 50 代では急激に上昇しているが、60 代以上では上昇が鈍くなっていた。

AST /ALT 比は、どの年代においても BMI が低値になるにつれ高くなっていた。また、60 代以上ではどの BMI 区分においても 40 代、50 代に比べて高値となっており、す

すべての BMI 区分で 1.0 を超えていた。

【図 6】は、性別 (6-A)、心血管疾患歴有無別 (6-B)、運動習慣有無別 (6-C)、身体活動習慣有無別 (6-D) の BMI 区分別の血清 AST の推移である。どのグラフにおいても血清 AST は J 字型曲線となっており、BMI が 17.0-18.9 kg/m<sup>2</sup>、15.0-16.9 kg/m<sup>2</sup>、13.0-14.9 kg/m<sup>2</sup> と低値になるにつれ、血清 AST が高くなり、また、血清 AST の最小値は BMI 19.0-20.9 kg/m<sup>2</sup> であった。男性ではどの BMI 区分においても女性より血清 AST が高かった。心血管疾患有無別では、心血管疾患ありは、なしに比べて、BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 未満で血清 AST が高かったが、BMI 17.0 kg/m<sup>2</sup> 未満では、心血管疾患有無による差はなく、BMI 19.0-20.9 kg/m<sup>2</sup> に比べて数値が高くなっていた。運動習慣あり (対運動習慣なし)、身体活動習慣あり (対身体活動習慣なし) においては、BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 未満において、それぞれ血清 AST がやや高かったものの、運動習慣有無、身体活動習慣有無にかかわらず、BMI 17.0 kg/m<sup>2</sup> 未満では、BMI 19.0-20.9 kg/m<sup>2</sup> に比べて数値が高くなっていた。

【図 7】は、年齢区分別かつ BMI 区分別の、一般線形モデルを使用した血清 AST : EM-AST (7-A) および血清 ALT : EM-ALT (7-B) の推定平均である。年齢、性別、喫煙、アルコール摂取、服薬、習慣的運動、および身体活動等を含む潜在的な交絡因子について補正された EM-AST は U 字型の関係を示した。どの年齢も BMI 21.0-22.9 kg/m<sup>2</sup> が最も低値であり、17.0-18.9 kg/m<sup>2</sup>、15.0-16.9 kg/m<sup>2</sup>、13.0-14.9 kg/m<sup>2</sup> と低値になるにつれ、血清 AST が高くなっていた。年齢層別においては、BMI 29.0-30.9 kg/m<sup>2</sup> 以下で、60 代以上が 40 代および 50 代よりも血清 AST が高値となっており、BMI 31.0-32.9 kg/m<sup>2</sup> 以上では、60 代以上が 40 代および 50 代よりも血清 AST が低値となっていた。

EM-ALT は、どの年代でも高 BMI が高値の J 字型曲線となっていたが、40 代に比べて 60 代以上では J 字曲線の傾きが鈍くなっていた。どの BMI 区分でも EM-ALT は 40 代および 50 代に比べて 60 代以上で低値となっていた。EM-ALT は BMI 25.0 kg/m<sup>2</sup> 以上になると 40 代と 50 代では急激に上昇しているが、60 代以上では上昇が鈍くなっていた。60 代以上では、BMI 21.0 kg/m<sup>2</sup> 未満では、ほぼ線形となっていた。

## 5. 考察

本研究の対象者は特定健診受診者であり、診療所および病院に行くことができる、いわゆる健康な人々における大規模な研究であり、十分なサンプルサイズでの評価を行うことができた。また、対象者が明らかに健康であるにもかかわらず、BMI 15 kg/m<sup>2</sup> 未満が多く存在していることがあきらかとなった。

研究 1 では、まずは、生データを用いて、BMI 区分による血清 AST、血清 ALT、血清  $\gamma$ -GTP、AST/ALT の推移について、年齢層別による比較を行った。

BMI 区分による血清 AST の推移は、低 BMI で高値となっていた。どの年代でも、BMI が 17.0-18.9 kg/m<sup>2</sup>、15.0-16.9 kg/m<sup>2</sup>、13.0-14.9 kg/m<sup>2</sup> と低値になるにつれ、血清 AST が上昇しており、特に 60 代以上では 40 代、50 代に比べて血清 AST が高値であった。

また、血清 ALT は高 BMI で高値となっており、BMI21.0 kg/m<sup>2</sup>未満では、年齢による違いは少なく、ほぼ一定となっていた。

これらのことは、我々の異なる集団で行われた研究での結果と一致していた<sup>53)</sup>。多くの研究では、血清 AST および血清 ALT、血清  $\gamma$ -GTP は BMI の増加とともに高値になることを示しており、それは脂肪肝と関連があることが説明されている<sup>67)68)</sup>。脂肪肝は、糖質および脂質の過剰摂取、脂肪組織から肝臓への脂肪酸動員の増加等により、肝臓に脂肪が多く蓄積された状態であることが知られており、一方、脂肪肝は低栄養においても存在することが報告されている<sup>69)70)</sup>。栄養障害性肝障害については、神経性食思不振症 (AN) および肥満者が急激に体重減少した場合において、肝細胞周囲性の線維化や肝細胞壊死をきたすことで、血清 AST および血清 ALT が高値を示すのではないかと考察している<sup>71)72)</sup>。

研究 1 の結果では、BMI 低値では血清 ALT は正常範囲であったため、栄養障害による脂肪肝の存在は少なかったと考えられた。

血清 ALT および血清  $\gamma$ -GTP は BMI の増加とともに上昇しており、血清 ALT、血清  $\gamma$ -GTP とも、BMI25.0 kg/m<sup>2</sup>以上で 40 代と 50 代では急激に上昇しているが、60 代以上では上昇が鈍くなるという特徴を示した。年齢を重ねると肝臓の機能が低下することが示されている可能性が推察されるが、今後、さらに検討を重ねる必要がある。臨床の場においては、肝臓疾患の病期等の診断のために、血清 AST、血清 ALT を測定するとともに AST/ALT を把握する。例えば、血清 AST と血清 ALT が軽度から中等度の上昇を示し、AST<ALT の場合は慢性肝炎が疑われる。また、一般的に肝臓に異常のない者では、血清 AST、血清 ALT ともに 30U/L 以下で、かつ AST>ALT であることが示されている<sup>73)</sup>。今回の調査による AST/ALT 比の推移をみてみると、40 代、50 代では BMI25.0 kg/m<sup>2</sup>以上で AST/ALT 比が 1 を下回っており、脂肪肝等により血清 ALT が高値であった者が多かったことが推測できる。60 代以上では、どの BMI においても AST/ALT 比が 1 を超えており、すなわち AST>ALT であることから、今回の調査対象者では、肝臓に異常のある者の存在が少なかったと考えられた。さらに 60 代以上では、BMI が低値になるほど AST/ALT が上昇していたことは、低 BMI ほど、肝臓に多く含まれる血清 ALT に対して、全身の臓器に含まれる血清 AST の方が高値、という状態をあらわしている、と考えられた。

次に、BMI 区分別の血清 AST の推移について、性別、心血管疾患歴有無別、運動習慣ならびに身体活動習慣有無別に比較した。どの結果においても最小値は BMI19.0-20.9 kg/m<sup>2</sup>であり、BMI が 17.0-18.9 kg/m<sup>2</sup>、15.0-16.9 kg/m<sup>2</sup>、13.0-14.9 kg/m<sup>2</sup>と低値になるにつれ、血清 AST が高くなっていた。血清 AST は全身の臓器に含まれており、肝臓以外では心臓にも多く含まれている。BMI17.0~26.9kg/m<sup>2</sup>において、心血管疾患歴のある者はない者に比べて血清 AST が高値であるが、BMI16.9 kg/m<sup>2</sup>未満では、心血管疾患歴の有無による差がみられていなかった。このことから、血清 AST 高値については、心臓以外の組織の損傷によるものかもしれない、と推察された。肝臓疾患以外では心筋梗塞患者

において血清 AST が高値となるが、本研究に登録された対象者は健常者であり、心筋梗塞患者が含まれている可能性は低いと考えられる。近年、心不全患者の筋肉量低下、すなわちサルコペニアとの関連について、低栄養や全身性炎症が影響を与えていることが報告されている<sup>74)75)</sup>。血清 AST 高値は高齢低体重者の慢性心疾患にも少なからず関与している可能性が考えられるが、健康な対象者での心疾患との因果関係の解明は難しい。

また、運動習慣の有無、身体活動習慣の有無による血清 AST の比較においては、特に低 BMI において、運動習慣および身体活動習慣の有無による差はなかった。マラソン等一過性の運動後の血清逸脱酵素活性のピークが 1~2 日後に遅延する、という報告がある<sup>76)77)</sup>が、本研究では、激しい運動により上昇するクレアチンキナーゼのデータが得られていないため、血清 AST 高値が一過性の激しい運動の影響かどうか、判断することが難しいと思われる。低 BMI では、血清 ALT は上昇しておらず、血清 AST が高値であったことを考慮すると、低 BMI の血清 AST 高値については、運動や身体活動による筋肉の損傷の可能性が否定されるのではないかと考えられた。

年齢、性別、内服歴、疾患歴、生活習慣、運動習慣、肝機能に関連する検査値で調整した EM-AST は、高齢者においては、BMI21.0-22.9 kg/m<sup>2</sup>を境に BMI が低値になるほど EM-AST が高値となっており、血清 AST 素データでの結果と同様であった。

同様に関連する因子で調整した EM-ALT は、高年齢者ではすべての BMI 区分において若年齢者より低く、BMI17.0-20.9 kg/m<sup>2</sup>で最も低値となっており、血清 ALT 素データでの結果と同様であった。

研究 1 の結果をまとめると、高年齢の低体重者においては、血清 ALT が正常値かつ血清 AST が高値であることがあきらかとなった。肝臓や心臓以外の臓器の障害を反映する病態が存在していることが推察された。

近年、血清 ALT が正常かつ血清 AST 高値は、軽度から中程度の骨格筋に関連する病態を反映している、という報告がある<sup>64)65)</sup>。また、血清 ALT の低値は筋肉量の低下、体力の低さ、フレイル、サルコペニアに関連していることが示されている<sup>50)52)</sup>。

高齢者においては、筋肉たんぱく質代謝回転の変化、ホルモン分泌の変化、慢性炎症などの加齢による影響により、筋肉量が減少する。さらに、食事量の低下により摂取エネルギー量および摂取たんぱく質量が減少すると、体たんぱく質の異化作用が進行し、この状態が長期にわたることによる、サルコペニアへの移行が予測される。

これらのことから、高年齢の低 BMI の血清 ALT が正常値かつ血清 AST 高値は、肝臓や心臓以外の臓器の障害、いわゆる骨格筋の障害の可能性が示唆され、この病態はサルコペニアを示しているのではないかと推察した。この考察については、*Journal of Clinical Medicine* に公表されている<sup>78)</sup>。

近年、13 のコホート研究により、日本人において死亡リスクが最も低い最適な BMI 範囲が 22.0-24.9 kg/m<sup>2</sup>と報告されている<sup>79)</sup>。本研究結果の最低 EM-AST 値の BMI21.0-22.9 kg/m<sup>2</sup>に関しては、骨格筋量など他の項目との関連性を検討し、サルコペニア予防の観点より高齢者の最適 BMI 範囲を示す一考と考えられる。

➤ 小括

2008年度のデータを用いた BMI 区分別の血清 AST に関する横断研究において、高年齢の低 BMI では、血清 ALT が正常値かつ血清 AST が高値であった。この血清 AST 高値については、肝臓や心臓以外の臓器の障害、いわゆる骨格筋の障害を示していることが推察された。

## VII. 研究 2 : 2014 年のデータを用いた血清 AST 区分別の血清クレアチニンに関する横断研究

### 1. 目的

2014 年度のデータを用いて、血清 AST 濃度と筋肉量を反映する血清クレアチニン値との関連性をあきらかにすることを目的とした。

### 2. 検討方法

血清 AST 高値が骨格筋の障害を示すことを確認するため、血清 AST 高値と筋肉量を反映する血清クレアチニン<sup>80)81)</sup>との関連について、検討を行った。2014 年 4 月から 2015 年 3 月の間に特定健診を受け、前述の除外基準にあてはまる者を除外し、さらに血清クレアチニンが測定され、肝臓疾患を除外するために血清 ALT が正常値 (<30U/L) であった 5,636 人を対象とした。特定健診では血清クレアチニンは医師の判断に基づき選択される項目であるが、多くの自治体で測定されているにもかかわらず、厚生労働省への報告義務がないため、血清クレアチニンのデータがある検診者は少なかった。

血清 AST の区分については、AST の分布は非常に偏っており、三分位または四分位に分類することは問題があった。わかりやすさを考慮し、20、30 をカットポイントとするため、血清 AST19U/L 以下 (低値群)、20-29U/L (中間群)、30U/L 以上 (高値群) の 3 区分とした。血清 AST3 区分における血清クレアチニン値を比較した。

### 3. 解析方法

血清 AST 区分毎の血清クレアチニンについては、従属変数を血清クレアチニン、独立変数を BMI カテゴリ、分類変数を年齢区分とし、分散分析 (ANOVA) にて評価した。

### 4. 結果

血清 AST 区分別の対象者の特徴を男女別に示す。【表 2】

男女とも、低値群、中間群に比べて高値群の人数が少ない状況であり、年齢の平均値は、低値群、中間群、高値群の順に高くなっていた。血清 AST 区分別では、男性では低値群、中間群、高値群の BMI の平均は、23.0kg/m<sup>2</sup>、23.3 kg/m<sup>2</sup>、23.2 kg/m<sup>2</sup> と差はみられなかったが、女性の BMI は低値群 21.6 kg/m<sup>2</sup>、中間群 21.2 kg/m<sup>2</sup> に比べて高値群 19.8 kg/m<sup>2</sup> と高値群で低かった。

血清クレアチニン値は腎機能の低下により上昇するため、腎機能が正常である者とそれ以外に分けて検討した。CKD の重症度分類における腎機能の評価は、eGFR ≥ 90mL/min/1.73m<sup>2</sup> を正常、eGFR 60~89 mL/min/1.73m<sup>2</sup> を正常または軽度低下、としている<sup>82)</sup>。今回、腎機能が正常な者 (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) でのクレアチニン値

について検討したいと考えたが、 $\geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ は少数であり、分析が困難であった。血清クレアチニン値は、性、年齢等により差があり、クレアチニン値が  $0.1\text{mg/dL}$  の違いにより  $\text{eGFR} 10 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以上の差となる場合もある<sup>83)</sup>。また、国民健康栄養調査の結果<sup>84)</sup>を見ても各年齢層での  $\text{eGFR}$  の平均値は男性に比べて女性の方が数値が高い。これらを考慮し、今回、腎機能が正常な者の  $\text{eGFR}$  を、男性 $\geq 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、女性 $\geq 85 \text{ mL/min/1.73m}^2$ として検討を行った。

血清 AST3 区分における血清クレアチニン値を比較したところ、腎機能が正常な男性では、低値群 0.738、中間群 0.726、高値群 0.707 と、低値群に比べて中間群ならびに高値群で有意に低値となっていた。また、腎機能が正常な女性では、低値群 0.527、中間群 0.519、高値群 0.524 と、低値群に比べて中間群ならびに高値群で有意に低値となっていた。【図 8】

## 5. 考察

細胞の損傷を反映する血液検査項目として、血清 AST のほかに、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチンキナーゼ (CK) があげられる。乳酸脱水素酵素は、全身の生体細胞の細胞質に存在するが、特に心臓、肝臓、骨格筋、腎臓に多い。高値の場合は血清 AST と同様に全身の細胞障害が考えられるが、他の検査所見と合わせての評価が必要となる<sup>42)</sup>。クレアチンキナーゼは骨格筋や心筋に存在する酵素で、筋肉に障害がおきると血液中出现するため、急性心筋梗塞や筋ジストロフィーで高値となり、また、激しい運動の直後にも上昇する<sup>77)</sup>。研究 1 の結果をもとに、血清 AST 高値が骨格筋の損傷を反映しているかどうか、の考察を進めるにあたり、血清 AST 以外の検査値での検討が必要と考えたが、NDB データ内の項目に乳酸脱水素酵素およびクレアチンキナーゼは含まれていない。

筋肉に豊富に存在しているクレアチンは、クレアチンキナーゼによって高エネルギーリン酸化合物であるクレアチンリン酸に合成され、筋肉収縮のエネルギー源として重要な役割を果たしている。クレアチンリン酸やクレアチンからクレアチニンが生成され、腎糸球体から濾過され、ほぼ再吸収されずに尿中に排泄される。排泄されるクレアチニン量は主として筋肉のクレアチニン総量に比例するため、筋肉量を推定する際に用いられる<sup>80)81)</sup>。すなわち、尿中クレアチニン、血清クレアチニンとも、筋肉の量を反映するため、今回、NDB データの項目の血清クレアチニン値を用いて、血清 AST 高値と筋肉量との関連についての検討を行うこととした。

血液中のクレアチニンは、腎臓の糸球体で濾過され尿中に排泄されるため、腎臓の機能に障害があると数値が上昇する。また、クレアチニンは筋肉由来の代謝産物であるため、性別、年齢、栄養状態など腎機能以外の要因により数値が変化する。日本腎臓学会で集計した住民検診データによると、年齢別血清クレアチニン値の平均値は 60 歳代までは変化がなく、70 歳以降で上昇がみられている<sup>85)</sup>。2015 年の国民健康・栄養調査の結果では、血清クレアチニン値の平均値は、40 歳代、50 歳代、60 歳代、70 歳代の順に、男性で 0.8、

0.8、0.9、0.9、女性で 0.6、0.6、0.6、0.7 であり、女性の方が低く、さらに年齢を重ねるごとに微増していることがわかる<sup>86)</sup>。今回の検討では、腎機能が正常な人においては、男女とも、血清 AST 低値に比べて血清 AST 高値では血清クレアチニン値が低い、という結果であった。男女とも血清 AST 低値に比べて血清 AST 高値の年齢が高いにもかかわらず、血清クレアチニン値が低かったことは、血清 AST 低値に比べて血清 AST 高値の方が筋肉量が少ないことを示している可能性が考えられた。

我々の 20 歳から 80 歳の健康診断受診者 25,220 人における研究で、腎機能の低下がみられる者とそれ以外に分け、本研究と同様の血清 AST 区分による血清クレアチニン値を比較したところ、男性では、腎機能の低下の有無にかかわらず、血清 AST の低値に比べて血清 AST 高値では、血清クレアチニン値が低くなっていた。女性では、腎機能が低下していない者において、血清 AST の低値に比べて血清 AST 高値では、血清クレアチニン値が低くなっていた<sup>53)</sup>。年齢の範囲が広く居住地が異なる集団においても、本研究と同様の結果が確認された。本研究の対象者は、女性では血清 AST 低値の BMI $21.6 \text{ kg/m}^2$  に比べて、血清 AST 高値では BMI $19.8 \text{ kg/m}^2$  と低く、BMI からみても筋肉量が少ない可能性が考えられた。男性では、血清 AST 低値、血清 AST 高値とも BMI が  $23.0 \text{ kg/m}^2$  前後であったにもかかわらず、血清 AST 高値で血清クレアチニンが低かったことは、血清 AST 高値と筋肉量の低下の関連性において、男性の方が影響を受けやすい可能性が考えられた。しかし、今後、他の筋肉量や骨格筋量を反映する指標をあわせた検討が必要である。

#### ➤ 小括

2014 年のデータを用いた血清 AST 区分別の血清クレアチニンに関する横断研究において、腎機能が正常の者では、血清 AST 低値に比べて血清 AST 高値では血清クレアチニンが低値となっていた。このことは、血清 AST 高値と筋肉量の低下に関連性がある可能性が推察された。

## VIII. 研究 3 : 2008 年度と 2014 年度のデータを用いた血清 AST 高値と 6 年後の体重減少を伴う低体重との因果関係に関する縦断研究

### 1. 目的

2008 年度と 2014 年度のデータを用いて、血清 AST 高値と体重減少を伴う低体重との因果関係をあきらかにすることを目的とした。

### 2. 検討方法

血清 AST 高値と骨格筋の障害との関連性を確認するために、血清 ALT が正常かつ BMI が正常である者の血清 AST 高値と 6 年後の体重減少との因果関係について、年齢、疾患、生活習慣、運動習慣等の関連性を含めて検討を行った。2008 年 4 月から 2009 年 3 月までの間と 2014 年 4 月から 2015 年 3 月までの間の 2 回特定健診を受け、前述の除外基準にあてはまる者を除外した者を抽出した。以降、2008 年度のデータを“ベースライン”、2014 年度のデータを“6 年後”、と示す。

肝臓疾患による血清 ALT が高い者を除くために、血清 ALT30 以上を除外し、ベースラインの BMI が正常範囲（18.5 未満と 25.0 以上を除外）の 238,536 人（男性 113,764 人、女性 124,772 人）を対象とした。

研究 3 の対象者は 2008 年度と 2014 年度の 2 回特定健診を受けている。2014 年に 74 歳を迎えた者の 2008 年度の年齢が 69 歳であるため、対象者のベースラインの年齢は 40 歳～69 歳である。この年齢幅の中央値が 55 歳であること、また、多くの国では、50～59 歳の間に体重のピークが観察され、その後体重が減少し始めると報告されている<sup>87)88)</sup>ことから、55 歳をカットオフ年齢とした。2008 年の 40 歳～54 歳を若年齢者群、55 歳～69 歳を高年齢者群とした。

6 年後の体重の評価については、6 年後の BMI < 18.5 を低体重 (UW : under weight)、ベースラインと比較して 6 年後に 5%以上の体重減少を認めた者を 5%体重減少 (≥5% WL : weight loss)、6 年後に 5%以上の体重減少を認め、かつ低体重である者を体重減少を伴う低体重 (UWWL : under weight weight loss) とした。

ベースラインの血清 AST は、研究 2 と同様に、19U/L 以下（低値群）、20-29U/L（中間群）、30U/L 以上（高値群）の 3 区分とした。

ベースラインの血清 AST 区分における 6 年後の体重変化量および 6 年後の UW、≥5% WL、UWWL にあてはまる人数および割合を、若年齢者、高年齢者ごとに算出した。

ロジスティック回帰分析を用いて、血清 AST 高値が 6 年後の低体重、体重減少、体重減少を伴う低体重に影響するリスクについて、ベースライン時の年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣（1 回 30 分以上の運動を週 2 回以上実施）、身体活動習慣（1 日 1 時間以上実施）、歩行速度、高血圧、糖尿病、脂質異常症の薬物療法の有無、心血管疾患歴の

有無、BMI、収縮期血圧、血清中性脂肪、血清 AST、血清  $\gamma$ -GTP の交絡因子で調整し、検討した。

### 3. 解析方法

ベースライン時の血清 AST 区分の対象者の特徴については、連続変数とカテゴリ変数は、それぞれ分散分析 (ANOVA) と  $\chi^2$  検定を用いて評価した。血清 AST 区分における 6 年後の体重減少の人数割合の比較は、クラスカル-ワリス検定にて評価した。ベースライン時の血清 AST 区分における、6 年後の体重減少に与える影響については、従属変数に、UW、5%WL、UWWL の有無、説明変数に、交絡因子として、ベースライン時の年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣 (1 回 30 分以上の運動を週 2 回以上実施)、身体活動習慣 (1 日 1 時間以上実施)、歩行速度、高血圧、糖尿病、脂質異常症の薬物療法の有無、心血管疾患歴の有無、BMI、収縮期血圧、血清中性脂肪、血清 AST、血清  $\gamma$ -GTP を、分類変数に年齢区分を設定し、ロジスティック回帰分析にて評価した。

### 4. 結果

ベースラインの血清 AST 19U/L 以下、20-29U/L、30U/L 以上の 3 区分における若年齢者の特徴を【表 3】に示す。対象者は 129,077 人であった。

ベースライン時の血清 AST 区分では、AST が高くなるほど、血清 ALT、血清  $\gamma$ -GTP、血清中性脂肪、血清 HDL コレステロール、収縮期血圧、拡張期血圧において、それぞれ数値が高くなっていた。若年齢者では、高血圧、糖尿病、脂質異常症の内服有の割合は、それぞれ 7% 以下、1% 以下、3% 以下であった。また、心血管疾患歴有の割合は 2% 以下、脳血管疾患歴有の割合は 0.5% 以下であった。

血清 AST 区分別では、喫煙習慣有、飲酒習慣有、運動習慣有、身体活動習慣有、歩行速度が速い、において、血清 AST が高いほどその割合が高くなっていた。

同様にベースラインの血清 AST の 3 区分における、高年齢者の特徴を【表 4】に示す。対象者は 109,459 人であった。

ベースライン時の血清 AST 区分では、AST が高くなるほど、血清 ALT、血清  $\gamma$ -GTP、血清 HDL コレステロール、収縮期血圧、拡張期血圧においては、それぞれ数値が高くなっていた。血清 AST が高くなるほど中性脂肪は数値が低くなっていた。高年齢者では、高血圧、糖尿病、脂質異常症の内服有の割合は、それぞれ 20% 前後、2~3%、10~15% 前後であり、また、心血管疾患歴有の割合は 5% 前後、脳血管疾患歴有の割合は 2% 前後と、若年齢者に比べて高かった。

血清 AST 区分別では、飲酒習慣有、運動習慣有、身体活動習慣有、歩行速度が速い、において、血清 AST が高いほどそれぞれの割合が高くなっていた。喫煙歴有においては、血清 AST が高いほどその割合が低くなっていた。

【表3】および【表4】の対象者は、ベースラインのBMIが正常だった者である。この中から、6年後に低体重(UW)、5%以上体重減少有(WL, 以後体重減少)、体重減少を伴う低体重(UWWL)となった者を抽出した。【表5】に、血清AST区分別のこれらの人数および割合を若年齢と高年齢に分けて示した。

6年後に低体重となった者は、若年齢者 4,733 人 (3.7%)、高年齢者 4,593 人 (4.2%)。6年後に5%以上体重が減少した者は、若年齢者 18,017 人 (14.0%)、高年齢者 21,521 人 (19.7%)。6年後の体重減少を伴う低体重者は、若年齢者 3,166 人 (2.5%)、高年齢者 3,459 人 (3.2%) であった。

6年後の体重変化量は、若年齢者では、全体平均で 0.4kg の増加、高年齢者では、全体平均で 0.4kg の減少であり、高年齢者の方が体重減少量が大きかった。若年齢者、高年齢者とも血清AST低値に比べて血清AST高値で体重が減少していた。血清AST30U/L以上では、若年齢者は 0.1kg の減少だが、高年齢者は 0.6kg の減少であった。

血清AST区分別の低体重者の割合は、若年齢者に比べて高年齢者で高かった。若年齢者は血清AST区分毎の割合に差はみられなかったが、高年齢者では、血清AST低値に比べて血清AST高値で低体重者の割合が高かった。血清AST区分別の体重減少有の割合は、若年齢者に比べて高年齢者で高かった。若年齢者、高年齢者とも、血清AST低値に比べて血清AST高値で体重減少有の割合が高くなっていった。血清AST区分別の体重減少を伴う低体重の割合は、若年齢者に比べて高年齢者で高かった。若年齢者は血清AST区分毎の割合に差はみられなかったが、高年齢者では、血清AST低値に比べて血清AST高値で体重減少をとともなう低体重の割合が高くなっていった。

以上から、高年齢者においては、血清AST高値と、低体重、体重減少、体重減少を伴う低体重の発生率において、有意な正の関連性が確認できた。

次に、ロジスティック回帰分析を用いて、血清AST高値が6年後の低体重、体重減少、体重減少を伴う低体重、に与える影響について、若年齢者と高年齢者別に比較した結果を【表6】に示す。Model1は調整なし、Model2は、ベースライン時の年齢、性別、BMI、薬物療法有無、心血管疾患歴有無、飲酒習慣・喫煙習慣の有無、運動習慣・身体活動習慣の有無、歩行速度、収縮期血圧、肝機能に関連する検査値で調整し分析した。

生活習慣ならびに運動習慣などの交絡因子で調整した、血清AST30U/L以上(vs.19U/L以下)の低体重に対するオッズ比は、若年齢者 1.20 (95%信頼区間 0.97-1.48 有意差なし)、高年齢者 1.28 (95%信頼区間 1.09-1.50  $p<0.001$ ) であり、高年齢者の血清AST高値は低体重になるリスクがあることがあきらかとなった。

同様に、血清AST30U/L以上(vs.19U/L以下)の5%以上の体重減少に対するオッズ比は、若年齢者 1.14 (95%信頼区間 1.02-1.27  $p<0.05$ )、高年齢者 1.14 (95%信頼区間 1.05-1.23  $p<0.001$ ) であり、若年齢者、高年齢者とも血清AST高値は体重が減少するリスクがあることがあきらかとなった。

同様に、血清AST30U/L以上(vs.19U/L以下)の体重減少を伴う低体重者に対するオッズ比は、若年齢者 1.16 (95%信頼区間 0.90-1.49 有意差なし)、高年齢者 1.27 (95%信

頼区間 1.07-1.52  $p<0.001$ ) であり、高年齢者の血清 AST 高値は体重減少を伴う低体重となるリスクがあることがあきらかとなった。ロジスティック回帰分析における予測確率と観測データ応答との関連性では、一致の割合は、若年齢者は 0.8425 (ROC 曲線化面積)、高年齢者は 0.8617 という高い結果であった。

血清 AST 高値と体重減少を伴う低体重との関連性について、生活習慣等の各項目のオッズ比 (Model2) を【図 9-1 (若年齢者)】と【図 9-2 (高年齢者)】に示す。若年齢者では、定期的な運動習慣有 (vs.無) において、オッズ比 0.902 (95%信頼区間 0.82-0.992  $p<0.05$ ) であり、体重減少を伴う低体重の発生と負の関連を示した。高年齢者では、生活習慣等の各項目のオッズ比は、脂質異常症の内服有 (vs.無) 0.836 (95%信頼区間 0.739-0.945  $p<0.001$ )、定期的な運動習慣有 (vs.無) 0.825 (95%信頼区間 0.762-0.894  $p<0.0001$ )、飲酒習慣有 (毎日 vs.ほとんど飲まない) 0.837 (95%信頼区間 0.742-0.943  $p<0.001$ ) であり、それぞれ、体重減少を伴う低体重の発生と負の関連を示した。飲酒量については、日本酒換算で 1~2 合、2~3 合、3 合以上 (vs ほとんど飲まない) のオッズ比は、それぞれ 0.959、0.879、0.783 であったが、有意な関連性はみられなかった。

## 5. 考察

研究 1 の横断研究では、高年齢の低体重者は、血清 ALT が正常値かつ血清 AST が高値であり、この血清 AST 高値は、肝臓や心臓以外の臓器の障害、すなわち骨格筋の障害を示していることが推察された。研究 2 の横断研究では、血清 AST 低値に比べて血清 AST 高値で血清クレアチニンが低値であり、この血清 AST 高値と筋肉量の低下に関連性がある可能性が推察された。研究 1 と研究 2 の結果をふまえ、血清 AST 高値が継続することによる、骨格筋障害との因果関係について検討を行った。冒頭に示したフレイルは、加齢に伴う心身機能の低下に伴い、日常生活機能障害や合併症、要介護状態に転帰しやすい状態である。様々な要因により体重が減少し、体重が減少することによりサルコペニアへ、サルコペニアにより活力や筋力が低下し、低栄養状態となる悪循環に陥る。今回、骨格筋障害の進行を反映する指標として、簡易的に測定できる体重および BMI を用いた。研究 3 の対象者は、ベースライン時に BMI が正常範囲であり、血清 ALT 高値を除外した者である。骨格筋障害を反映すると考えられる体重等の指標の一つめは、研究 1 で、どの年代においても BMI 17.0-18.9  $\text{kg}/\text{m}^2$  以下で血清 AST 値が上昇していたこともふまえ、低体重の BMI < 18.5  $\text{kg}/\text{m}^2$  とした。指標の二つめは、冒頭に示したフレイルサイクルの項目にある体重減少である。フレイルの診断は、一般的に、体重減少、疲労感、活動量の低下、歩行速度の遅延、筋力低下の 5 項目のうち、3 項目以上に該当した場合とし、1 もしくは 2 項目に該当した場合をプレフレイルとしている<sup>27)</sup>。フレイルの診断における体重減少については、「6 か月で 2~3kg の体重減少あり」とするもの<sup>27)</sup>、「2 年間で 5%以上の体重減少あり」とするもの<sup>31)</sup>、を用いることが多い。高齢者の体重減少に関する研究では、1 年以内に 4%以上または 10 年以上にわたり 10%以上の体重減少は、死亡率や疾

病罹患率が増加する、と報告されている<sup>89)</sup>。今回、これらを参考に、わかりやすさを考慮し、体重減少の割合を5%とした。

国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA：National Institute for Longevity Sciences – Longitudinal Study of Aging）」の調査によると、65歳以上のフレイルの有病率は男性で5.2%、女性で12.0%、男女全体では8.5%であった。プレフレイルの有病率は男性で49.6%、女性で55.1%、男女全体で52.2%と、プレフレイルの有病率は高齢者の半数以上を占めていることがわかる<sup>90)</sup>。NILS-LSAの調査では65歳以上の体重減少ありの割合は、全体で10.2%であった。多くの先進国では高齢者の定義を65歳以上としているが、本研究の高年齢者は2008年時点で55歳～69歳である。BMIが正常であった者における6年後の体重減少ありの割合は、若年齢者は14.0%、高年齢者は19.7%であった。この体重減少の理由は把握できていない。6年後に低体重(BMI<18.5)となった者、かつ5%以上の体重減少がみられた者を、フレイルの要因となり得る骨格筋障害の反映として、体重減少を伴う低体重、とした。BMIが正常であった者において、血清AST区分別に、6年後の体重減少を伴う低体重者の占める割合を比較したところ、若年齢者では血清AST低値と血清AST高値で割合に差はみられなかったが、高年齢者では血清AST低値に比べて血清AST高値で、体重減少を伴う低体重者の占める割合が高かった。さらに、ロジスティック回帰分析で検討したところ、高年齢者の血清AST高値は、体重減少を伴う低体重に移行するリスクが高い、ということがあきらかとなった。

研究1で考察したように、高齢低体重者の血清AST高値が骨格筋障害を示している可能性が考えられ、血清AST高値すなわち骨格筋障害の状態が継続することで体重が減少し、フレイルに移行しやすくなることが推察された。さらに、高齢者といわれる65歳になる前の55歳を過ぎて血清ASTが高値である場合は、骨格筋障害が進行するリスクがあるため、体重が減少しないよう意識づける必要があると考えられた。

生活習慣および運動習慣の項目に関しては、高年齢者では、定期的な運動習慣有、飲酒習慣有、において、体重減少を伴う低体重になるリスクが低い、ということが示された。本研究での定期的な運動習慣とは、「1回30分以上の汗をかく運動を週2日以上、1年実施している」というものである。運動習慣とフレイルとの関連については、多くの報告がなされている<sup>91)92)</sup>。筋力・身体機能の向上と筋量増加のためには、レジスタンス運動と有酸素運動を組み合わせることが望ましい、とされており、習慣的な運動を行うことにより骨格筋が維持され、フレイルの進行を予防できることが考えられる。また、日本を含む各国における前向き研究において、飲酒量と総死亡率にはJカーブの関係があり、日本酒1合程度の適度な飲酒量の者は非飲酒者に比べて総死亡率が低いことが知られている<sup>93)</sup>。本研究では高年齢者において、毎日の飲酒習慣有、で体重減少を伴う低体重になるリスクが低かったが、適度な飲酒量より量が多い場合においては関連性がみられなかった。このことから、体重減少を伴う低体重への移行を予防するためには、適度な飲酒量を守ることが重要と考えられた。

NILS-LSA の 65 歳以上の対象者において、筋力低下および身体機能の低下いずれかを発症する危険因子の解析では、身体活動量は総エネルギー消費量が多いほどリスクが下がっていた。また、栄養素摂取量との関連では、エネルギー摂取量およびたんぱく質摂取量が多いほど危険リスクが下がっていた。本研究の結果をあわせると、フレイル、サルコペニア予防の観点から、まずは体重減少を未然に防ぐことが重要となる。そのためには、高齢者といわれる 65 歳前でも、55 歳を過ぎたら、定期的な運動を行い、適切なエネルギーおよびたんぱく質を摂取し、飲酒は適量までにする、という生活習慣が望ましいことが推察された。近年、サルコペニアとたんぱく質摂取量に関する報告が多くなされており、横断研究では、たんぱく質摂取量はフレイルと関連していることがあきらかとなっている<sup>94)</sup>。このほか、ビタミン D、E、C ならびに葉酸摂取量がフレイルと関連している、との報告もあり、なかでも、ビタミン D の血中濃度低値とフレイルの発症との関連が報告されている<sup>95)</sup>。今後、さらなるエビデンスの蓄積が必要と考える。

➤ 小括

2008 年度と 2014 年度のデータを用いた血清 AST 高値と 6 年後の体重減少を伴う低体重との因果関係に関する縦断研究において、高年齢者は、血清 AST が高値の状態でも 6 年間経過することにより、体重減少を伴う低体重になりやすいことがあきらかとなった。一方で、高年齢者では、定期的な運動を行い、適度な食事摂取に加えての適度な飲酒、という生活習慣を心掛けることにより、体重減少かつ低体重、いわゆるフレイルへ移行するリスクを低減させることが可能と考えられた。

## IX. まとめ

高年齢者の低 BMI の血清 ALT が正常値かつ血清 AST 高値は骨格筋の障害を示しており、この病態はサルコペニアを示している可能性が推察された。また、高齢者の血清 ALT が正常値かつ血清 AST 高値は、体重減少を伴う低体重、いわゆるサルコペニアに移行するリスクがある、ということが示された。しかしながら、50 歳後半以降に定期的な運動と適度な食事と飲酒、という日常生活において実施可能な習慣をとり入れることで、サルコペニアへ移行するリスクを減少できる可能性が考えられた。

現在の日本では、高齢者のフレイル、サルコペニアの増加が問題となっており、介護が必要となる原因には、骨折や転倒によるものも少なくない。また、医療スタッフによるサルコペニアの診断には時間を要するため、高齢化社会において、簡便なサルコペニアのスクリーニング方法の確立が求められる。

低栄養の指標として、血清アルブミンがあげられるが、医療施設での低栄養の判断に用いられており、健常者では用いることが難しい。骨格筋損傷の指標に、血清クレアチニンキナーゼ、アルドラーゼ、ミオグロビンがあるが、筋炎を疑われている際に医療施設で測定される項目である。筋肉量の指標である血清クレアチニンは、正常範囲が狭く、骨格筋損傷のスクリーニングとしては適さない。

体重減少を伴う低体重は、筋肉量の減少、いわゆるサルコペニアの原因となり得るため、本研究の結果より、低体重、体重減少、サルコペニアのスクリーニングに血清 AST を用いることが有用な一つの手段であると考えられた。

## X. 研究の限界

研究1においては、特定健診の結果を横断的に分析したものであり、生活習慣や食事摂取状況等との因果関係は検討できていない。また、骨格筋の障害については、クレアチンキナーゼ、炎症反応 (CRP) などの他のバイオマーカーとの関連性については不明である。

研究2の引用文献においては、20歳以上の健康診断受診者の結果を横断的に分析したものであり、年齢、生活習慣、食事摂取状況等との関連性については検討できていない。研究1と同様、血清クレアチンキナーゼの測定が行えていない。

研究3においては、体重減少については意図的であったか意図的でないか、は不明である。

## XI. 結論

高齢の低体重者において、正常な血清 ALT かつ血清 AST 高値では、骨格筋の障害、すなわちサルコペニア、あるいはサルコペニアの前段階の病態を示している可能性があり、サルコペニアのスクリーニングにおいて血清 AST を用いることが有用であることが示唆された。また、サルコペニアの予防の観点より、高齢者は BMI21.0 kg/m<sup>2</sup> 以下にならないよう体重を保つことが望ましく、さらに、定期的な運動と適度な食事と飲酒の生活習慣をとり入れることで、サルコペニアへの移行のリスクを減少できると考えられる。

## XII. 図表



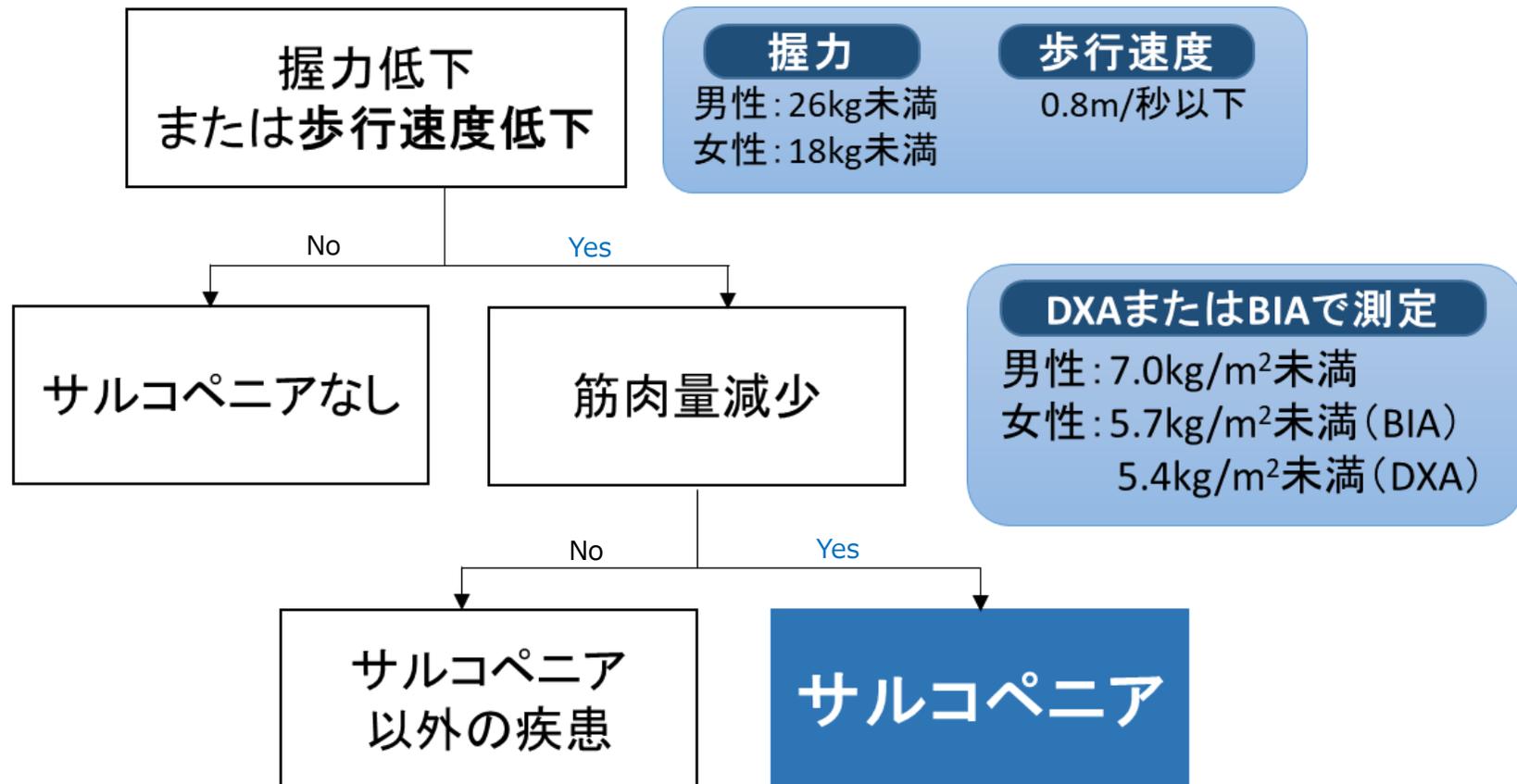


図2 サルコペニアの診断基準

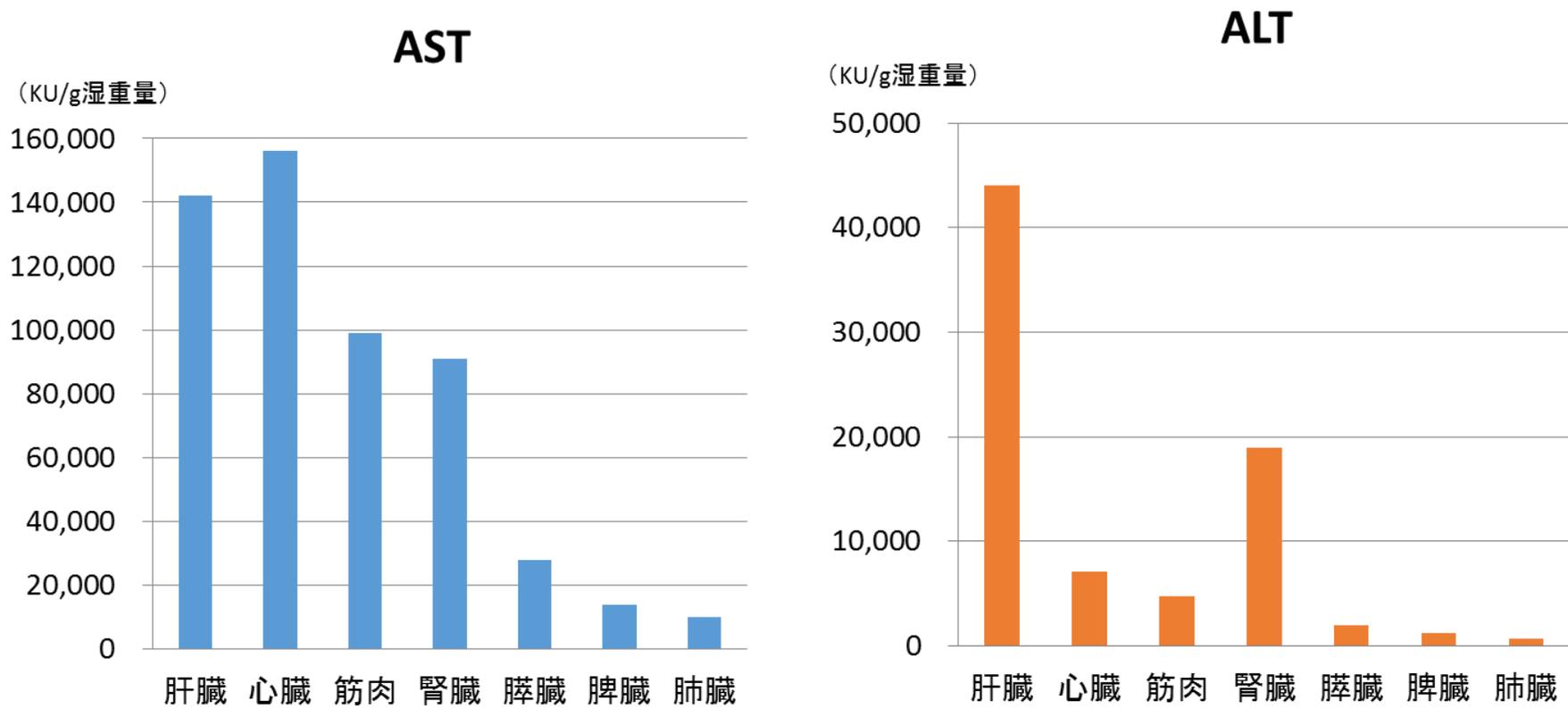
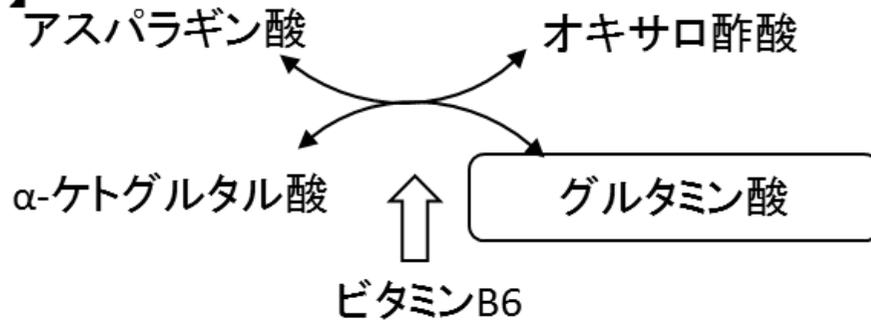


図3 各組織中のトランスアミナーゼ

### アスパラギン酸アミノ基転移酵素

【AST】



### アラニンアミノ基転移酵素

【ALT】

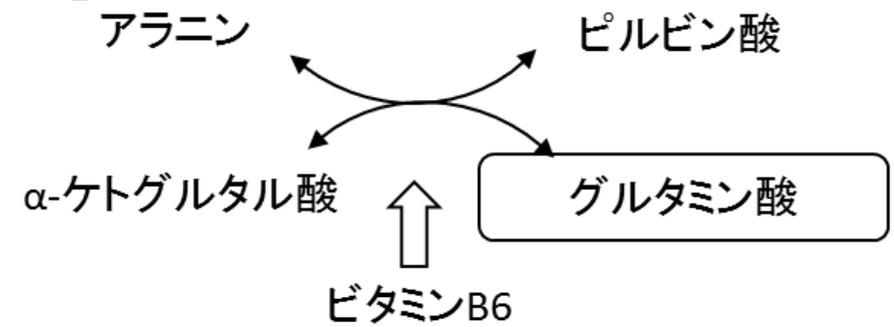


図4 アミノ基転移反応

表1 年齢区分別の対象者の特徴

年齢区分 (歳)	40 - 49	50 - 59	60 - 74
人数 (%)	288,134 (32.3)	246,700 (27.6)	357,858 (40.1)
男性, n (%)	173,096 (60.1)	140,837 (57.1)	161,567 (45.1)
年齢 (歳)	44.3 ± 2.5	54.7 ± 2.5	66.8 ± 4.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 3.5	23.0 ± 3.3	22.8 ± 3.1
腹囲 (cm)*	81.2 ± 9.6 (n = 286,647)	82.5 ± 9.2 (n = 245,626)	82.7 ± 8.9 (n = 357,239)
低体重 BMI < 18.5 (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	21,526 (7.5)	15,654 (6.3)	23,914 (6.7)
極度の低体重 BMI < 15.0 (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	185 (0.06)	198 (0.08)	527 (0.15)
AST : Aspartate aminotransferase (U/L)	21.9 ± 8.9	23.2 ± 9.0	24.2 ± 9.1
ALT : Alanine aminotransferase (U/L)	23.8 ± 17.2	23.4 ± 14.5	21.5 ± 12.0
AST/ALT 比	1.06 (0.82-1.33)	1.08 (0.88-1.33)	1.19 (1.00-1.43)
γ -GTP : γ-glutamyl transferase (U/L)	38.1 ± 37.0	41.5 ± 38.7	34.5 ± 31.5
中性脂肪 (mg/dl)	88 (60-137)	97 (68-144)	99 (73-139)
HDL コレステロール (mg/dl)	63.5 ± 16.7	64.9 ± 17.5	64.3 ± 16.8
疾病による内服有			
高血圧, n (%)	13,203 (4.6)	37,634 (15.3)	112,871 (31.5)
糖尿病, n (%)	3,479 (1.2)	8,354 (3.4)	19,588 (5.5)
脂質異常症, n (%)	7,376 (2.6)	19,279 (7.8)	66,228 (18.5)
疾患歴			
心臓病, n (%)	3,520 (1.2)	7,049 (2.9)	25,162 (7.0)
脳卒中, n (%)**	1,351 (0.5)	3,087 (1.3)	13,456 (3.8)
喫煙習慣有, n (%)	91,056 (31.6)	70,808 (28.7)	51,051 (14.3)
飲酒習慣			
毎日, n (%)	82,992 (28.8)	79,796 (32.3)	92,531 (25.9)
運動習慣有 (1回30分以上の運動を 週2回以上), n (%)	59,939 (20.8)	63,928 (25.9)	157,507 (44.0)
身体活動有 (1日1時間以上), n (%)	106,312 (36.9)	95,933 (38.9)	193,975 (54.2)
歩行速度が速い, n (%)	144,692 (50.2)	127,845 (51.8)	202,587 (56.6)

n (%), 平均値±SD, 中央値 (四分位範囲),

年齢3グループ間の全ての連続変数とカテゴリ変数において、有意差あり (p<0.0001)。

(分散分析: ANOVA または  $\chi^2$ -検定)

\* n = 合計 889,512 \*\* n = 合計 891,681

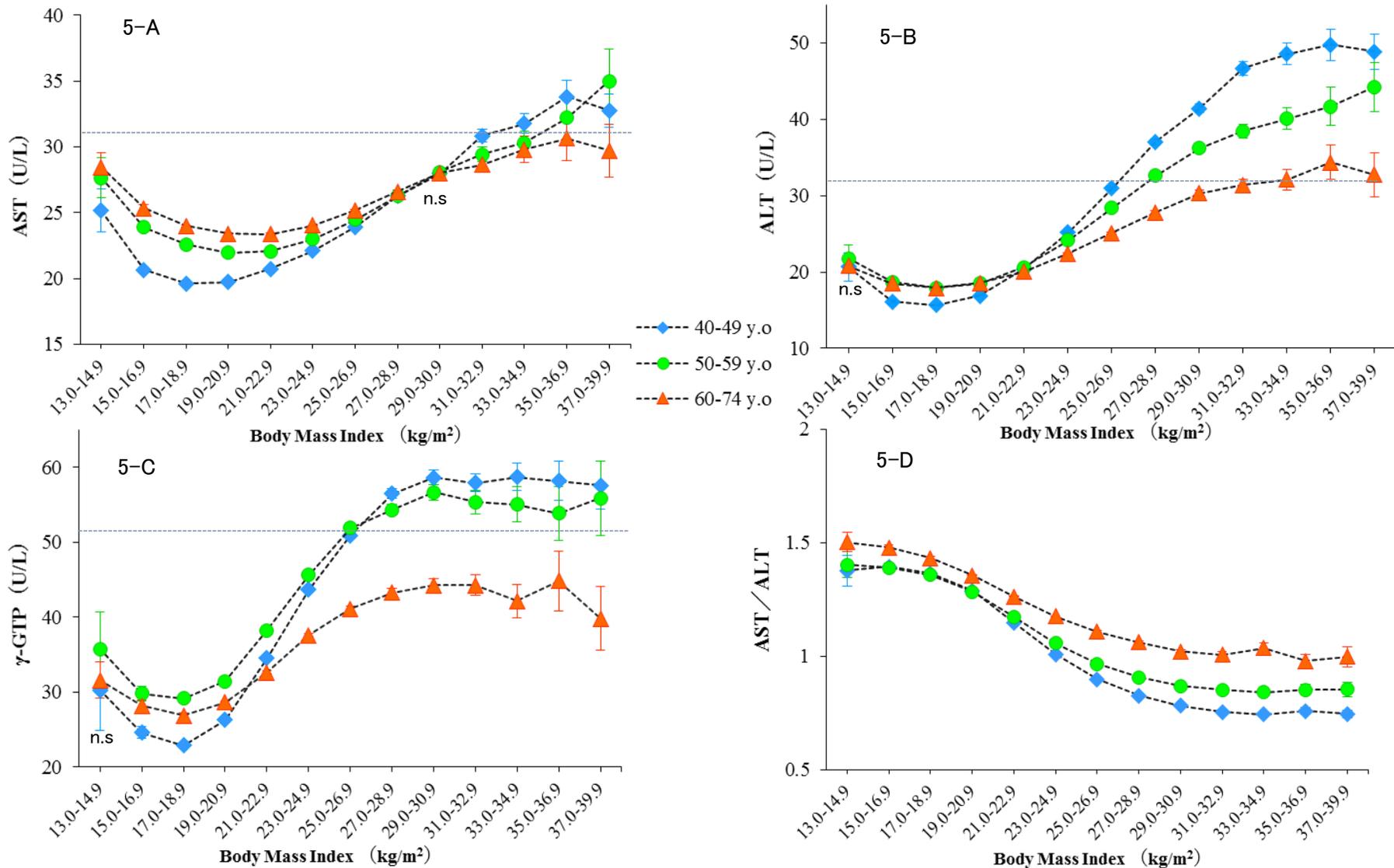


図5 年齢層別 BMI 区分別 血清 AST, ALT,  $\gamma$ -GTP および AST/ALT

各年齢グループの平均値, 縦棒は 95%信頼区間 (CI) を表す。

----- AST, ALT,  $\gamma$ -GTP の保健指導判定値

各 BMI 区分において、“n.s” は年齢 3 グループ間で有意差がなく、それ以外は有意差があることを示す。(分散分析: ANOVA)

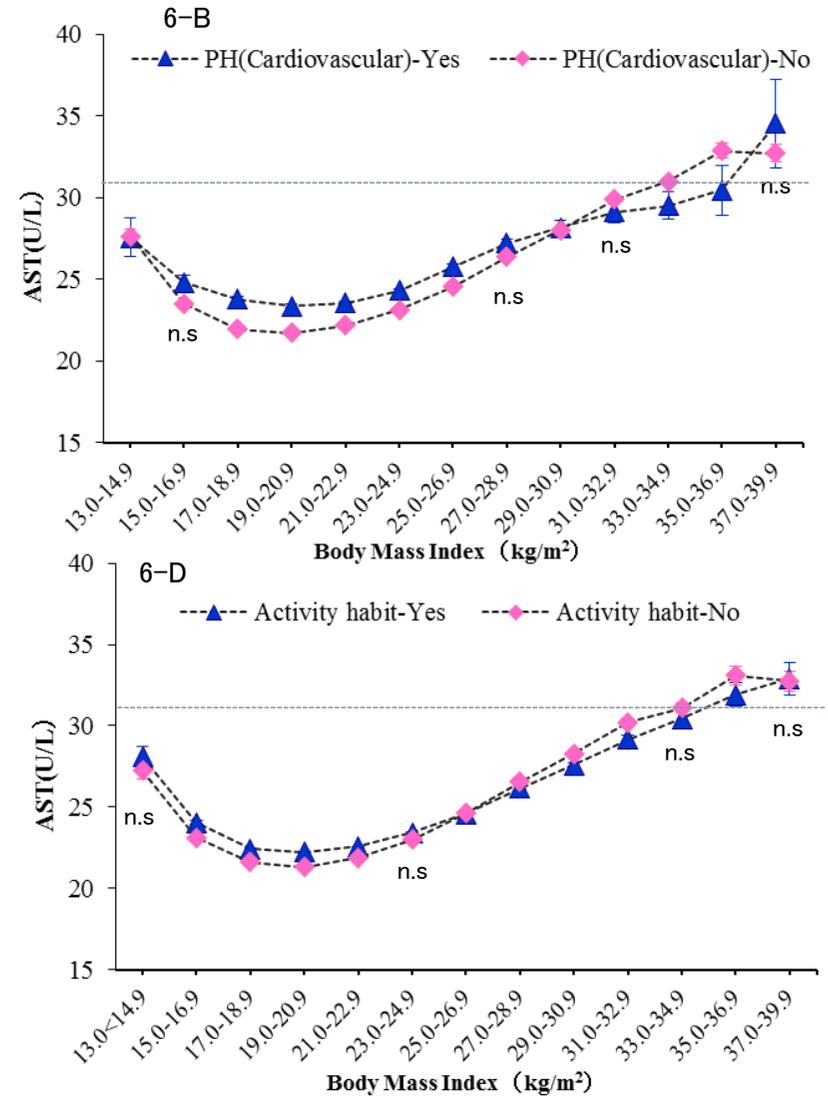
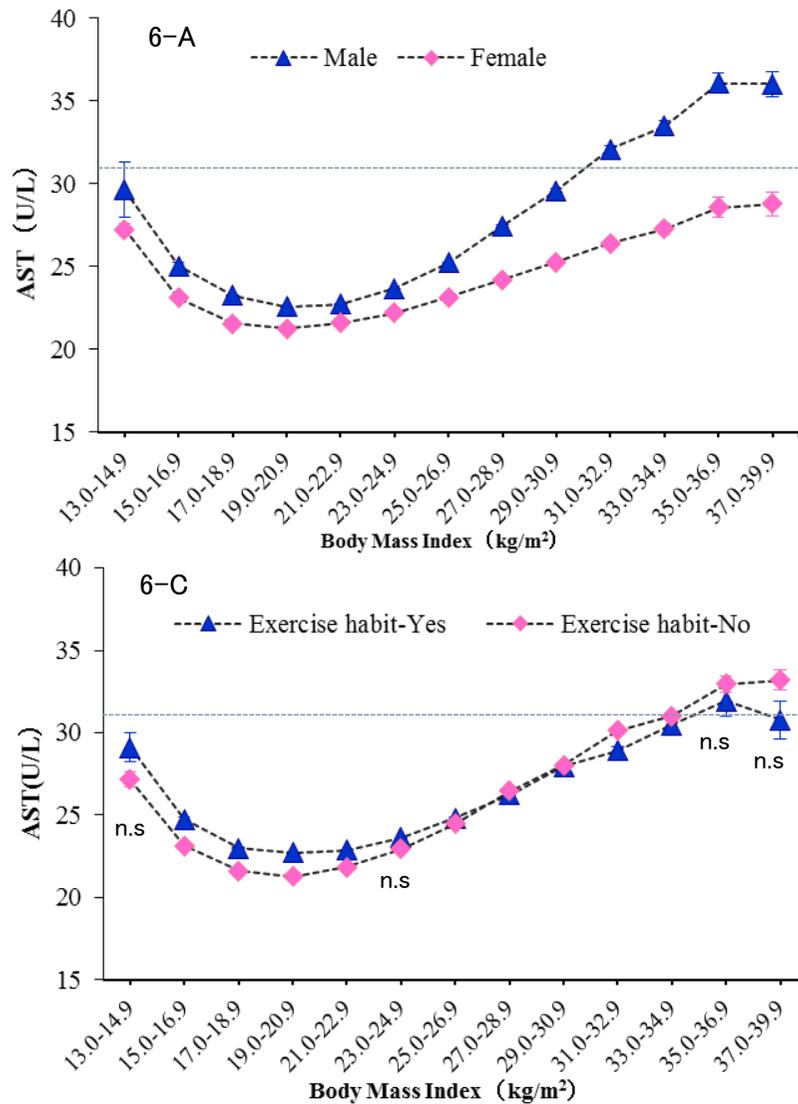


図6 BMI 区分別血清 AST の比較：性別；心血管疾患歴有無別；運動習慣有無別；身体活動習慣有無別

各グループの平均値，縦棒は 95%信頼区間 (CI) を表す。

----- AST の保健指導判定値

各 BMI 区分において “n.s” は各グループ間で有意差がなく、それ以外は有意差があることを示す。(t 検定)

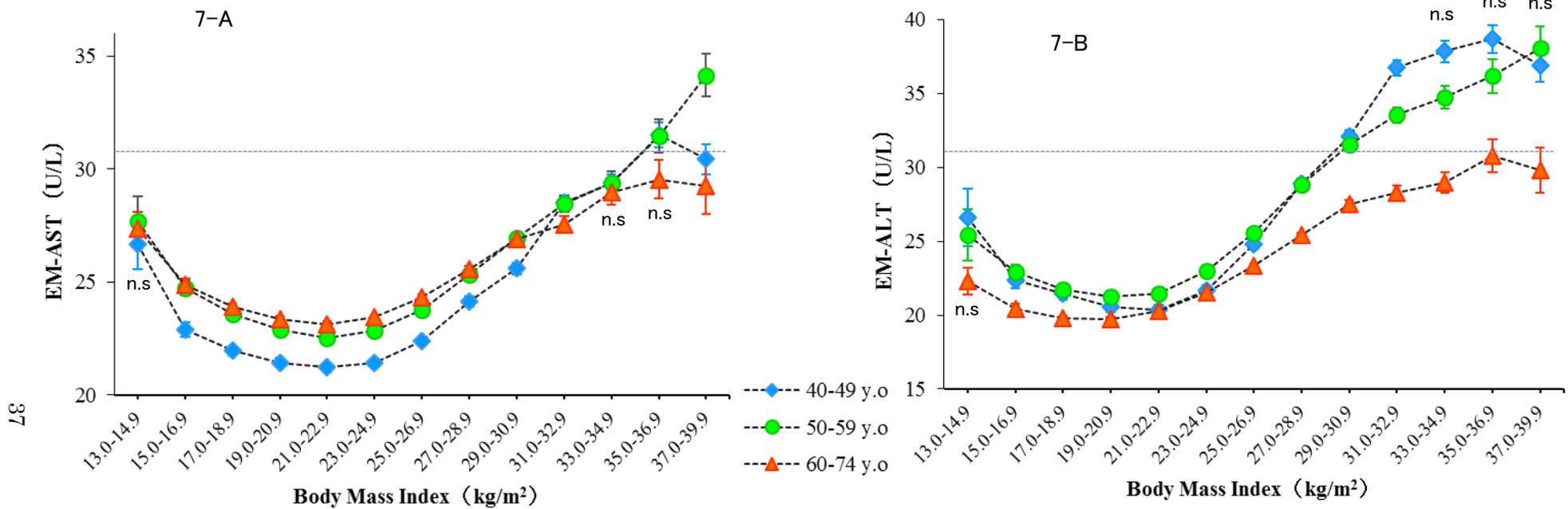


図7 年齢層別 BMI 区分別 血清 AST および ALT の推定平均値 (EM-AST), (EM-ALT)

----- AST, ALT の保健指導判定値

それぞれ、年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、身体活動習慣、歩行速度、薬物療法の有無（糖尿病、高血圧、脂質異常症）、心血管疾患歴の有無、血清中性脂肪、血清γ-GTP、血清 HDL コレステロール、腹囲で調整した推定平均値を示す。  
 縦棒は 95%信頼区間 (CI) を表す。  
 各 BMI 区分において “n.s” は年齢 3 グループ間で有意差がなく、それ以外は有意差があることを示す。(分散分析：ANOVA)

表2 AST 区分別男女別の対象者の特徴

血清 AST 区分 (U/L)	≤ 19	20 - 29	≥ 30	
男性				
人数 (%)	1,053 (46.6)	1,127 (49.9)	78 (3.5)	
年齢 (歳)	47.8 ± 6.8	49.6 ± 7.4	52.9 ± 7.7	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 2.7	23.3 ± 2.8	23.2 ± 2.7	n.s
女性				
人数 (%)	1,940 (57.4)	1,360 (40.3)	78 (2.3)	
年齢 (歳)	46.3 ± 6.4	50.8 ± 9.5	51.2 ± 6.9	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.6 ± 3.1	21.2 ± 3.1	19.8 ± 2.8	

n (%), 平均値 ± SD

3 グループ間の年齢および BMI において、男性の BMI を除き有意差あり (p<0.001)。(分散分析 : ANOVA)

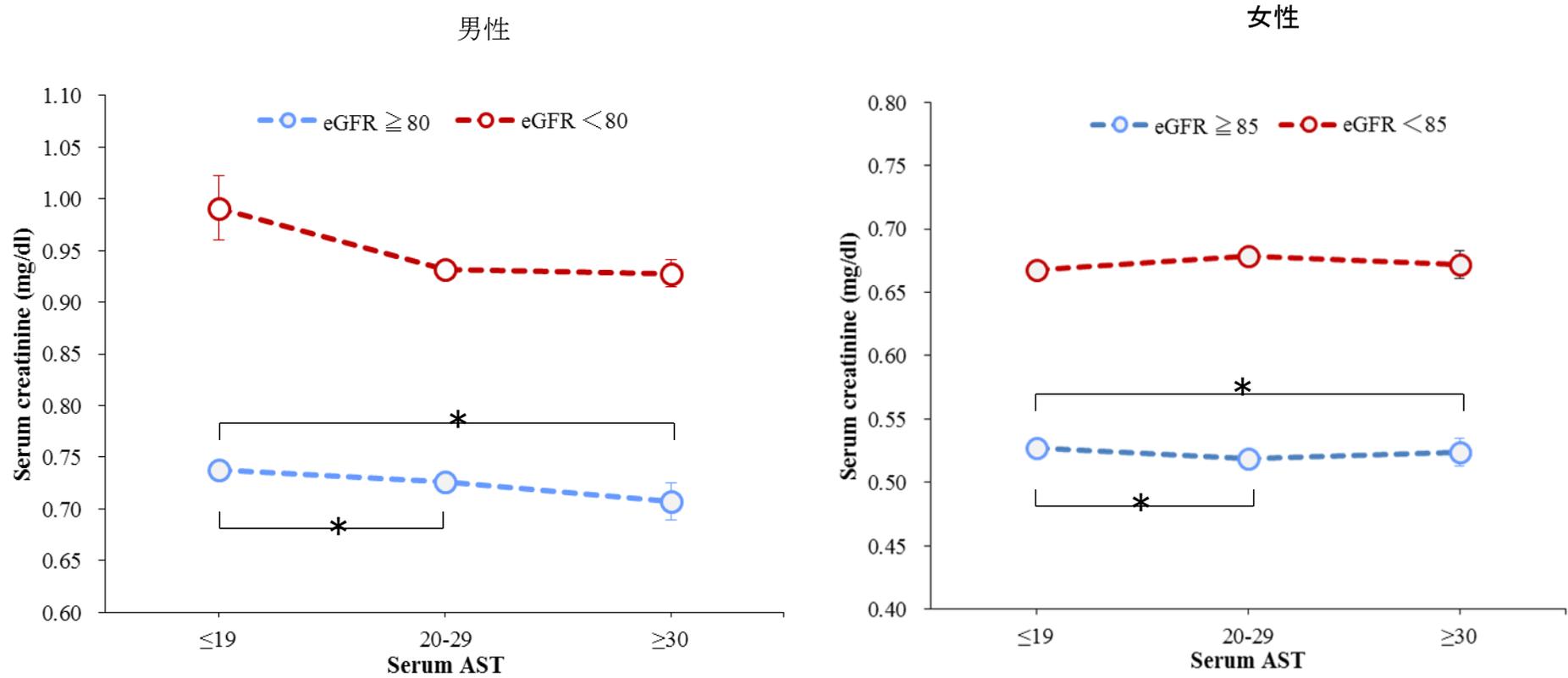


図8 AST区分別の血清クレアチニン値

eGFR区分別の血清クレアチニン平均値，縦棒は標準誤差を表す。(分散分析：ANOVA)

\*  $p < 0.05$

表3 ベースライン時 AST 区分別の若年齢者の特徴

血清 AST 区分 (U/L)	≤ 19	20 - 29	≥ 30
人数 (%)	74,728 (57.9)	51,485 (39.9)	2,864 (2.2)
男性, n (%)	35,227 (47.1)	32,208 (62.6)	1,981 (69.2)
年齢 (歳)	46.1 ± 4.0	47.0 ± 4.1	47.5 ± 4.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.6 ± 1.7	21.8 ± 1.7	21.6 ± 1.7
AST : Aspartate aminotransferase (U/L)	16.4 ± 2.0	22.6 ± 2.4	33.9 ± 6.8
ALT : Alanine aminotransferase (U/L)	14.2 ± 4.2	19.5 ± 4.7	23.0 ± 4.5
γ-GTP : γ-glutamyl transferase (U/L)	22.7 ± 15.6	33.3 ± 24.7	47.7 ± 37.9
中性脂肪 (mg/dl)	75 (55-106)	80 (58-117)	80 (55-122)
HDL コレステロール (mg/dl)	66.3 ± 15.6	68.8 ± 17.0	73.7 ± 18.9
収縮期血圧 (mmHg)	115.3 ± 14.6	118.4 ± 15.0	121.3 ± 15.6
拡張期血圧 (mmHg)	71.7 ± 10.6	74.3 ± 10.9	76.4 ± 11.3
疾病による内服有			
高血圧, n (%)	2,441 (3.3)	2,382 (4.6)	199 (7.0)
糖尿病, n (%)	532 (0.7)	304 (0.6)	26 (0.9)
脂質異常症, n (%)	1,127 (1.5)	1,338 (2.6)	84 (2.9)
疾患歴			
心臓病, n (%)	848 (1.1)	727 (1.4)	46 (1.6)
脳卒中, n (%)	348 (0.5) (n=74,698)	263 (0.5) (n=51,467)	10 (0.4) (n=2,862)
喫煙習慣有, n (%)	20,513 (27.5)	13,612 (26.4)	893 (31.2)
飲酒習慣			
毎日, n (%)	18,199 (24.4)	19,280 (37.5)	1,508 (52.7)
飲酒量 (≥60g ethanol/day), n (%)	2,243 (3.0)	2,549 (5.0)	258 (9.0)
運動習慣有 (1回30分以上の運動を週2回以上), n (%)	14,538 (19.5)	13,239 (25.7)	1,028 (35.9)
身体活動有 (1日1時間以上), n (%)	27,485 (36.8)	20,474 (39.8)	1,302 (45.5)
歩行速度が速い, n (%)	37,657 (50.4)	27,997 (54.4)	1,636 (57.1)

n (%), 平均値±SD, 中央値 (四分位範囲)

3 グループ間の連続変数およびカテゴリ変数において、脳血管疾患歴を除き有意差あり (p<0.001)。(分散分析および Cochran-Armitage 検定)

表4 ベースライン時 AST 区分別の高年齢者の特徴

血清 AST 区分 (U/L)	≤ 19	20 - 29	≥ 30
人数 (%)	39,319 (35.9)	64,892 (59.3)	5,248 (4.8)
男性, n (%)	17,295 (44.0)	24,745 (38.1)	2,308 (44.0)
年齢 (歳)	61.7 ± 4.1	62.4 ± 4.0	62.9 ± 4.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.9 ± 1.7	21.8 ± 1.7	21.6 ± 1.7
AST : Aspartate aminotransferase (U/L)	17.1 ± 1.8	23.1 ± 2.5	33.6 ± 6.4
ALT : Alanine aminotransferase (U/L)	14.7 ± 3.8	18.8 ± 4.4	22.8 ± 4.3
γ -GTP : γ-glutamyl transferase (U/L)	24.6 ± 16.0	29.5 ± 21.6	39.4 ± 31.0
中性脂肪 (mg/dl)	93 (69-127)	89 (66-123)	85 (62-121)
HDL コレステロール (mg/dl)	64.6 ± 15.8	68.6 ± 16.6	72.8 ± 18.3
収縮期血圧 (mmHg)	125.3 ± 16.6	126.5 ± 16.7	127.9 ± 16.9
拡張期血圧 (mmHg)	76.3 ± 10.6	76.6 ± 10.5	77.1 ± 10.6
疾病による内服有			
高血圧, n (%)	7,535 (19.2)	12,432 (19.2)	1,079 (20.6)
糖尿病, n (%)	1,273 (3.2)	1,351 (2.1)	106 (2.0)
脂質異常症, n (%)	3,960 (10.1)	8,825 (13.6)	768 (14.6)
疾患歴			
心臓病, n (%)	1,515 (3.9)	2,642 (4.1)	246 (4.7)
脳卒中, n (%)	801 (2.0) (n=39,282)	1,242 (1.9) (n=64,848)	100 (1.9) (n=5,246)
喫煙習慣有, n (%)	7,859 (20.0)	8,514 (13.1)	729 (13.9)
飲酒習慣			
毎日, n (%)	9,505 (24.2)	17,708 (27.3)	2,011 (38.3)
飲酒量 (≥60g ethanol/day) , n (%)	540 (1.4)	1,036 (1.6)	172 (3.3)
運動習慣有 (1回 30分以上の運動を週 2回以上) , n (%)	14,245 (36.2)	27,128 (41.8)	2,544 (48.5)
身体活動有 (1日 1時間以上) , n (%)	18,744 (47.7)	34,150 (52.6)	3,030 (57.7)
歩行速度が速い, n (%)	22,381 (56.9)	38,637 (59.5)	3,211 (61.2)

n (%), 平均値±SD, 中央値 (四分位範囲)

3 グループ間の連続変数およびカテゴリ変数において、高血圧の薬物療法歴、脳血管疾患歴を除き有意差あり (p<0.001)。(分散分析および Cochran-Armitage 検定)

表5 ベースライン時 AST 区分別の体重変化量および低体重, 5%以上の体重減少, 体重減少を伴う低体重の人数と割合

	Total	ベースライン時 AST 区分 (U/L)		
		≤ 19	20 - 29	≥ 30
<b>若年齢者</b>				
体重変化量 (kg)	0.4 (-1.6 to 2.4)	0.6 (-1.4 to 2.6)	0.2 (-1.8 to 2.1)	-0.1 (-2.0 to 1.9)
UW, n (%)	4,733 (3.7)	2,758 (3.7)	1,844 (3.6)	131 (4.6) n.s
≥ 5% WL, n (%)	18,017 (14.0)	9,757 (13.1)	7,805 (15.2)	455 (15.9)
UWWL, n (%)	3,166 (2.5)	1,841 (2.5)	1,243 (2.4)	82 (2.9) n.s
<b>高年齢者</b>				
体重変化量 (kg)	-0.4 (-2.2 to 1.4)	-0.3 (-2.2 to 1.5)	-0.5 (-2.2 to 1.3)	-0.6 (-2.3 to 1.1)
UW, n (%)	4,593 (4.2)	1,423 (3.6)	2,882 (4.4)	288 (5.5)
≥ 5% WL, n (%)	21,521 (19.7)	7,423 (18.9)	13,001 (20.0)	1,097 (20.9)
UWWL, n (%)	3,459 (3.2)	1,086 (2.8)	2,159 (3.3)	214 (4.1)

UW ; 低体重 WL ; 体重減少 UWWL ; 体重減少を伴う低体重  
中央値 (四分位範囲), n (%)

若年齢者の UW、UWWL を除き、3 グループ間の体重変化量および人数の割合は有意差あり。

( p <0.0001, Kruskal-Wallis test and Cochran-Armitage test).

表6 ベースライン時 AST 区分別の低体重，体重減少，  
体重減少を伴う低体重との関連のオッズ比

ベースライン時 AST 区分	≤ 19 (U/L)	20 – 29 (U/L)	≥ 30 (U/L)
<b>若年齢者</b>			
UW, n (%)			
Model 1	1 (ref)	0.97 (0.91 – 1.03)	1.25 (1.05 – 1.50)*
Model 2	1 (ref)	1.07 (0.98. – 1.15)	1.20 (0.97 – 1.48)
≥ 5% WL, n (%)			
Model 1	1 (ref)	1.19 (1.15 – 1.23)***	1.26 (1.14 – 1.39)***
Model 2	1 (ref)	1.11 (1.07 – 1.15)***	1.14 (1.02 – 1.27)*
UWWL, n (%)			
Model 1	1 (ref)	0.98 (0.91 – 1.05)	1.17 (0.93 – 1.46)
Model 2	1 (ref)	1.08 (0.99 – 1.18)	1.16 (0.90 – 1.49)
<b>高年齢者</b>			
UW, n (%)			
Model 1	1 (ref)	1.24 (1.16 – 1.32)***	1.55 (1.36 – 1.76)***
Model 2	1 (ref)	1.10 (1.02 – 1.19)*	1.28 (1.09 – 1.50)**
≥ 5% WL, n (%)			
Model 1	1 (ref)	1.08 (1.04 – 1.11)***	1.14 (1.06 – 1.22)**
Model 2	1 (ref)	1.06 (1.02 – 1.10)**	1.14 (1.05 – 1.23)**
UWWL, n (%)			
Model 1	1 (ref)	1.21 (1.13 – 1.31)***	1.50 (1.29 – 1.74)***
Model 2	1 (ref)	1.10 (1.01 – 1.20)*	1.27 (1.07 – 1.52)**

Model 1 : 調整なし

Model 2 : ベースライン時の、年齢，性別，薬物療法，心血管疾患歴，飲酒習慣，喫煙習慣，運動習慣，身体活動習慣，BMI，収縮期血圧，中性脂肪値，血清 AST， $\gamma$ -GTP で調整。

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ , \*\*\* $p < 0.0001$

[若年齢者]

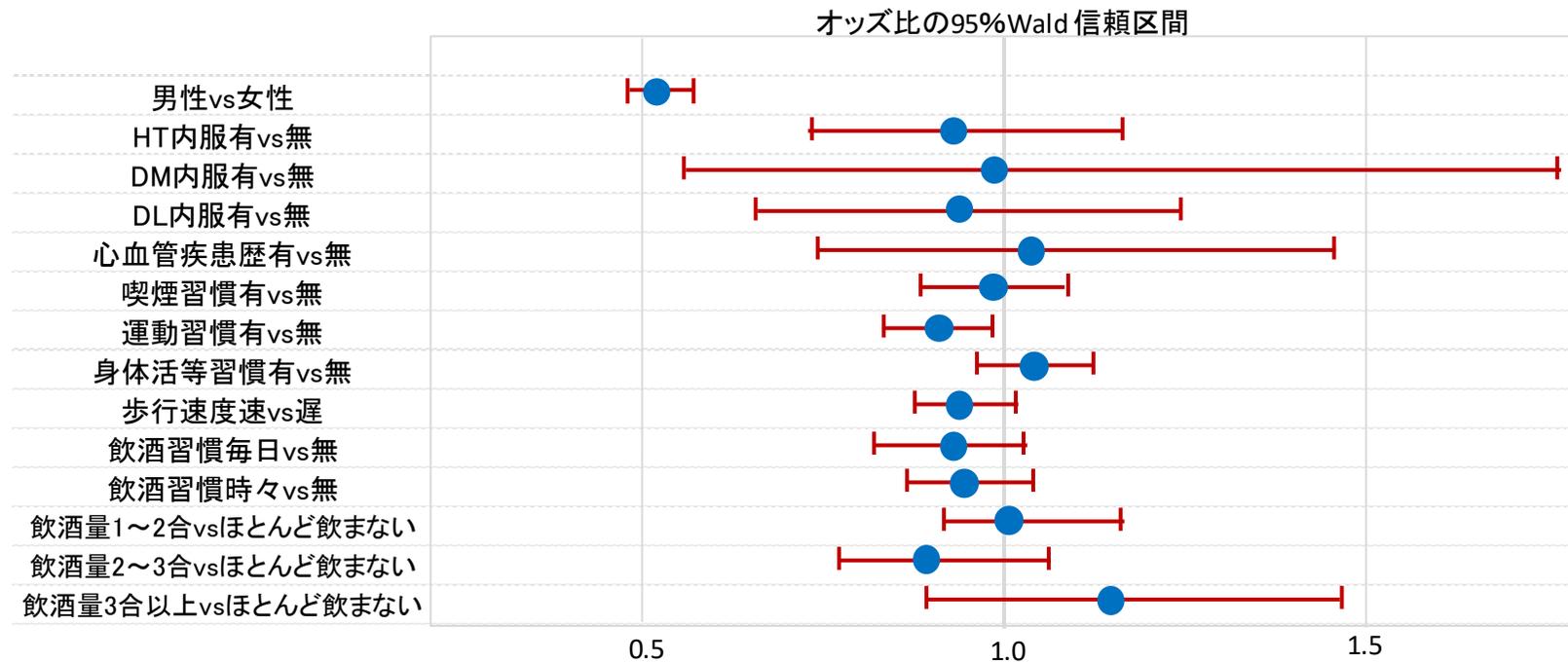


図 9-1 AST 高値と体重減少を伴う低体重との関連における生活習慣等の各項目のオッズ比 (95% CI)

[高年齢者]

オッズ比の95%Wald 信頼区間

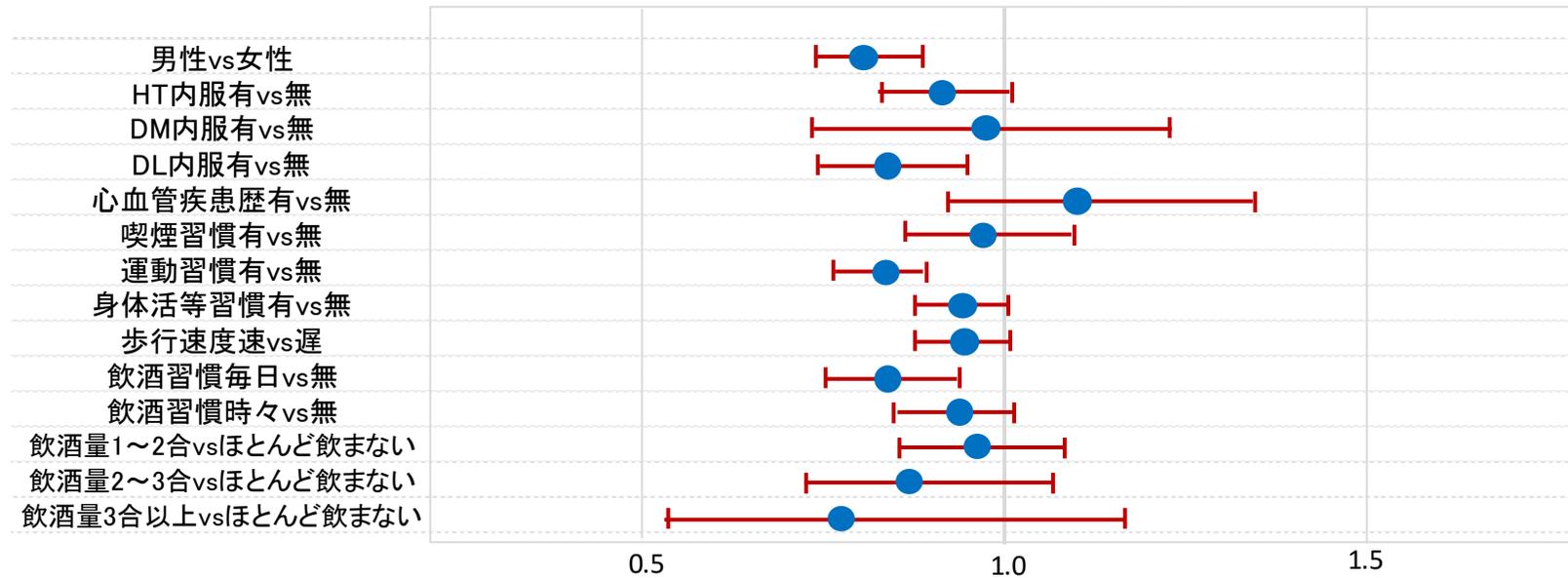


図9-2 AST 高値と体重減少を伴う低体重との関連における生活習慣等の各項目のオッズ比 (95% CI)

## 引用文献

- 1) Sasazuki, Shizuka, et al. "Body mass index and mortality from all causes and major causes in Japanese: results of a pooled analysis of 7 large-scale cohort studies." *Journal of epidemiology* 21.6 (2011): 417-430.
- 2) Tsugane, S., S. Sasaki, and Y Tsubono for the JPHC Study Group. "Under-and overweight impact on mortality among middle-aged Japanese men and women: a 10-y follow-up of JPHC study cohort I." *International journal of obesity* 26.4 (2002): 529.
- 3) Tamakoshi, Akiko, et al. "BMI and All - cause Mortality Among Japanese Older Adults: Findings From the Japan Collaborative Cohort Study." *Obesity* 18.2 (2010): 362-369.
- 4) Kuriyama, Shinichi, et al. "Body mass index and mortality in Japan: the Miyagi Cohort Study." *Journal of epidemiology* 14.Supplement\_I (2004): S33-S38.
- 5) Nagai, Masato, et al. "Effect of age on the association between body mass index and all-cause mortality: the Ohsaki cohort study." *Journal of epidemiology* 20.5 (2010): 398-407.
- 6) Aune, Dagfinn, et al. "BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants." *bmj* 353 (2016): i2156.
- 7) Lu, Yuan, et al. "Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants." (2014): 970-983.
- 8) T Muneyuki, H Sugawara H, K Suwa, H Oshida, M Saito, Y Hori, S Seta, T Ishida, M Kakei, S Momomura, K Nakajima. A community-based cross-sectional and longitudinal study uncovered asymptomatic proteinuria in Japanese adults with low body weight. *Kidney International* 84 (2013) :1254-1261.
- 9) Knowler, William C. et al. "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin." *The New England journal of medicine* 346.6 (2002): 393-403.
- 10) Jensen, Michael D. et al. "2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society." *Journal of the American college of cardiology* 63.25 Part B (2014): 2985-3023.
- 11) 吉川雅則. "全身性疾患としての COPD における栄養評価 対策の臨床的意義." *呼吸* 23 (2004): 67-78.
- 12) Hayashi, F. et al. "Perceived body size and desire for thinness of young Japanese women: a population-based survey." *British Journal of Nutrition* 96.6 (2006): 1154-1162.
- 13) 中井義勝, et al. "摂食障害の臨床像についての全国調査." *精神医学* 43.12 (2001): 1373-1378.
- 14) 厚生労働省「平成 29 年簡易生命表の概要, 平均寿命の国際比較」
- 15) 国立社会保障・人口問題研究所 「日本の将来推計人口」(平成 24 年 1 月推計)
- 16) 国立社会保障・人口問題研究所. 日本の将来推計人口平成 29 年推計.
- 17) 尾島俊之、健康寿命の算定方法と日本の健康寿命の現状 *心臓* Vol.47 (2015) No.1 p.4-8

- 18) 厚生労働省. 平成 28 年国民生活基礎調査の概況. 要介護度別にみた介護が必要となった主な原因の構成割合.
- 19) Kennedy, G., G. Nantel, and P. Shetty. "Assessment of the double burden of malnutrition in six case study countries." *FAO Food and Nutrition Paper (FAO)* (2006).
- 20) Abdullah, Asnawi. "The double burden of undernutrition and overnutrition in developing countries: an update." *Current obesity reports* 4.3 (2015): 337-349.
- 21) 中村丁次. 予防医学と栄養・食事 総合健診 39.1 (2012): 70-71.
- 22) 厚生労働省 平成 29 年国民健康・栄養調査結果の概要
- 23) 池田順子, et al. "高齢者の食品摂取頻度の実態." *栄養学雑誌* 49.5 (1991): 257-271.
- 24) 河野篤子. "高齢者の食生活の実態: 食事満足度を用いた解析." (2002).
- 25) 武見ゆかり, and 小岩井馨. "高齢期における低栄養予防の必要性および今後の対策: 地域高齢者等の健康支援のための配食事業と共食の場の充実." *保健医療科学* 66.6 (2017): 603-611.
- 26) Kido, Yasuhiro. "The issue of nutrition in an aging society." *Journal of nutritional science and vitaminology* 61.Supplement (2015): S176-S177.
- 27) Fried, Linda P., et al. "Frailty in older adults: evidence for a phenotype." *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 56.3 (2001): M146-M157.
- 28) Rosenberg, Irwin H. "Sarcopenia: origins and clinical relevance." *The Journal of nutrition* 127.5 (1997): 990S-991S.
- 29) Langholz, Petja Lyn, et al. "Frailty phenotype and its association with all - cause mortality in community - dwelling Norwegian women and men aged 70 years and older: The Tromsø Study 2001–2016." *Geriatrics & gerontology international* (2018).
- 30) Yuki, Atsumu, et al. "Physical frailty and mortality risk in Japanese older adults." *Geriatrics & gerontology international* (2018).
- 31) 葛谷雅文: 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. *日老医誌* 46 (2009): 279-285
- 32) 新女性医学大系 3 エージングと身体機能. 器官・機能別にみた加齢変化. IV 代謝内分泌系. 内分泌 中山書店 (2001)
- 33) Cruz-Jentoft, Alfonso J., et al. "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People A. J. Cruz-Gentoft et al." *Age and ageing* 39.4 (2010): 412-423.
- 34) Chen, Liang-Kung, et al. "Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia." *Journal of the American Medical Directors Association* 15.2 (2014): 95-101.
- 35) Walston, Jeremy D. "Sarcopenia in older adults." *Current opinion in rheumatology* 24.6 (2012): 623.
- 36) Tian, Simiao, and Yang Xu. "Association of sarcopenic obesity with the risk of all - cause mortality: a meta - analysis of prospective cohort studies." *Geriatrics & gerontology international* 16.2 (2016): 155-166.
- 37) Momoki, Chika, et al. "Relationships between sarcopenia and household status and locomotive syndrome in a community - dwelling elderly women in Japan." *Geriatrics & gerontology*

international 17.1 (2017): 54-60.

38) サルコペニア診療ガイドライン 2017 年度版：日本サルコペニア・フレイル学会

39) Lala, Vasimahmed, and David A. Minter. "Liver Function Tests." StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, (2018).

40) Panteghini, Mauro. "Aspartate aminotransferase isoenzymes." *Clinical biochemistry* 23.4 (1990): 311-319.

41) AST・ALT の異常と病態：臨床検査 vol.57 (2013)：1485-1490

42) 佐藤千史，酵素 AST (GOT)，ALT (GPT)，最新 臨床検査の ABC，日本医師会雑誌第 135 巻・特別号 (2)，生涯教育シリーズ-70，III- (1) 2006.10，S105-S108

43) 改訂 2 版 カラーイラストで学ぶ集中講座 生化学 142：ジ・カルピエ社 (2017)

44) Schneider, Gunter, Helena Käck, and Ylva Lindqvist. "The manifold of vitamin B6 dependent enzymes." *Structure* 8.1 (2000): R1-R6.

45) Toney, Michael D. "Aspartate aminotransferase: an old dog teaches new tricks." *Archives of biochemistry and biophysics* 544 (2014): 119-127.

46) 異常値の出るメカニズム 第 7 版 医学書院 (2018): 87-90

47) Sacheck, Jennifer M., and Ronenn Roubenoff. "Nutrition in the exercising elderly." *Clinics in sports medicine* 18.3 (1999): 565-584.

48) Porter, Kirsty, et al. "Causes, consequences and public health implications of low B-vitamin status in ageing." *Nutrients* 8.11 (2016): 725.

49) Ruhl, Constance E., and James E. Everhart. "The association of low serum alanine aminotransferase activity with mortality in the US population." *American journal of epidemiology* 178.12 (2013): 1702-1711.

50) Le Couteur, David G., et al. "The association of alanine transaminase with aging, frailty, and mortality." *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences* 65.7 (2010): 712-717.

51) Yoo, Ki Deok, et al. "Sarcopenia is a risk factor for elevated aminotransferase in men independently of body mass index, dietary habits, and physical activity." *Digestive and Liver Disease* 47.4 (2015): 303-308.

52) Vespasiani-Gentilucci, Umberto, et al. "Low alanine aminotransferase levels in the elderly population: Frailty, disability, sarcopenia, and reduced survival." *The Journals of Gerontology: Series A* 73.7 (2017): 925-930.

53) Shibata, Michi, and Kei Nakajima. "Elevated serum aspartate aminotransferase levels concomitant with normal alanine aminotransferase levels in older low body weight people: Preliminary findings from a community-based epidemiological study." *bioRxiv* (2019): 528034.

54) 北英士, et al. "血清アルブミン値と年齢との関連性の検討." *静脈経腸栄養* 25.6 (2010): 1227-1234.

55) 五味郁子, et al. "一般高齢者における血清アルブミン値と年齢の関係" *栄養評価と治療* 22 巻 6 号 (2005.12) 651-654

- 56) 権 珍嬉, et al “地域在宅高齢者における低栄養と健康状態および体力との関連” 体力科学 54 巻 1 号(2005.02) 99-105
- 57) Nakajima K, Iwane T, Higuchi R, et al. Kanagawa Investigation of the Total Check-up Data from the National database (KITCHEN): protocol for data-driven population-based repeated cross-sectional and 6-year cohort studies. *BMJ Open*. (2019) ; 9:e023323.
- 58) Ministry of Health, “Labour, and Welfare. Health examination and guidance program for Japanese Adults. 2008 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshho/iryouseido01/info02a.html>
- 59) 特定健康診査・特定保健指導・メタボリックシンドロームの状況（都道府県別一覧）＞「特定健康診査（対象者数・受診者数・実施率）」 [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_03092.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_03092.html)
- 60) 特定健診・特定保健指導について＞1.関連資料＞標準的な健診・保健指導プログラム <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000496784.pdf>
- 61) 肥満の判定と肥満症の診断基準,肥満症診療ガイドライン 2016 ; 日本肥満学会,ライフサイエンス出版
- 62) Ozawa, Yasunori, Taeko Shimizu, and Yoshimasa Shishiba. "Elevation of serum aminotransferase as a sign of multiorgan-disorders in severely emaciated anorexia nervosa." *Internal Medicine* 37.1 (1998): 32-39.
- 63) Imaeda, Miho, et al. "Risk factors for elevated liver enzymes during refeeding of severely malnourished patients with eating disorders: a retrospective cohort study." *Journal of eating disorders* 4.1 (2016): 37.
- 64) Nathwani, Rahul A., et al. "Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases." *Hepatology* 41.2 (2005): 380-382.
- 65) Malakouti, Mazyar, et al. "Elevated Liver Enzymes in Asymptomatic Patients—What Should I Do?." *Journal of clinical and translational hepatology* 5.4 (2017): 394.
- 66) Matsuo, Seiichi, et al. "Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan." *American Journal of Kidney Diseases* 53.6 (2009): 982-992.
- 67) Marchesini, G., et al. "Aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome." *Journal of endocrinological investigation* 28.6 (2005): 333-339.
- 68) Sull, Jae Woong, et al. "Body mass index and serum aminotransferase levels in Korean men and women." *Journal of clinical gastroenterology* 43.9 (2009): 869-875.
- 69) Doherty, Justin F., et al. "Ultrasonographic assessment of the extent of hepatic steatosis in severe malnutrition." *Archives of disease in childhood* 67.11 (1992): 1348-1352.
- 70) Tsai, Jia-Huei, et al. "Aggressive non-alcoholic steatohepatitis following rapid weight loss and/or malnutrition." *Modern Pathology* 30.6 (2017): 834.
- 71) Wanless, Ian R., and John S. Lentz. "Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors." *Hepatology* 12.5 (1990): 1106-1110.
- 72) Rosen, Elissa, et al. "Liver dysfunction in patients with severe anorexia nervosa." *International Journal of Eating Disorders* 49.2 (2016): 151-158.

- 73) 岡上武, and 水野雅之. "肝機能検査, 肝障害について— 健診における問題点." 総合健診 42.2 (2015): 307-312.
- 74) Collamati, Agnese, et al. "Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies." Journal of geriatric cardiology: JGC 13.7 (2016): 615.
- 75) Carbone, Salvatore, et al. "Lean mass abnormalities in heart failure: the role of sarcopenia, sarcopenic obesity and cachexia." Current problems in cardiology (2019).
- 76) 矢野里佐, 矢野博己, 木下幸文. "高強度運動が肝機能検査成績に及ぼす影響." 川崎医療福祉学会誌 5.2 (1995): 133-138.
- 77) 鈴木政登. "運動と血清酵素." 体力科学 51.5 (2002): 407-422.
- 78) Shibata, M., Nakajima, K., Higuchi, R., Iwane, T., Sugiyama, M., & Nakamura, T. High Concentration of Serum Aspartate Aminotransferase in Older Underweight People: Results of the Kanagawa Investigation of the Total Check-Up Data from the National Database-2 (KITCHEN-2). Journal of clinical medicine, 8(9) (2019): 1282.
- 79) Hozawa, Atsushi, et al. "Association Between Body Mass Index and All-Cause Death in Japanese Population: Pooled Individual Participant Data Analysis of 13 Cohort Studies." Journal of epidemiology (2018): JE20180124.
- 80) アミノ酸代謝 クレアチンの生合成 338; コンパス生化学; 南江堂 (2015)
- 81) アミノ酸: 特殊な産物への変換 369; イラストレイテッド 生化学 原書 7 版; 丸善出版 (2019)
- 82) 日本腎臓学会編 CKD 診療ガイド 2012: 東京医学社
- 83) 平田純生, et al. "患者腎機能の正確な評価の理論と実践." 日本腎臓病薬物療法学会誌 5.1 (2016): 3-18.
- 84) 厚生労働省 平成 27 年国民健康・栄養調査 推算 GFR の平均値及び標準偏差
- 85) 堀尾勝. "腎機能の評価." 日本内科学会雑誌 96.1 (2007): 159-165.
- 86) 厚生労働省 平成 27 年国民健康・栄養調査 血清クレアチニン値の平均値及び標準偏差
- 87) Elia, Marinos. "Obesity in the elderly." Obesity research 9.S11 (2001): 244S-248S.
- 88) Low, Serena, Mien Chew Chin, and Mabel Deurenberg-Yap. "Review on epidemic of obesity." Annals Academy of Medicine Singapore 38.1 (2009): 57.
- 89) Alibhai, Shabbir MH, Carol Greenwood, and Hélène Payette. "An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people." Cmaj 172.6 (2005): 773-780.
- 90) 下方浩史, 安藤富士子 et al. "国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)." 医学のあゆみ 253.9 (2015): 779-785.
- 91) 村木重之 "運動とサルコペニア" CLINICAL CALCIUM vol24, No.10 (2014): 1449-1455.
- 92) 鈴木隆雄. "3. 虚弱の発生機序とその予防対策." 日本老年医学会雑誌 49.2 (2012): 179-181.
- 93) Holman, C. D'Arcy J., et al. "Meta - analysis of alcohol and all - cause mortality: a validation of NHMRC recommendations." Medical Journal of Australia 164.3 (1996): 141-145.
- 94) Bartali, Benedetta, et al. "Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons." The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences 61.6 (2006): 589-593.

95) Zhou, Jianghua, et al. "Association of vitamin D deficiency and frailty: A systematic review and meta-analysis." *Maturitas* 94 (2016): 70-76.

添付資料

特定健診・特定保健指導について>1.関連資料>標準的な健診・保健指導プログラム

(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000496784.pdf>)

96) 特定健診と労働安全衛生法・学校保健安全法との比較 (p2-26)

特定健診と労働安全衛生法・学校保健安全法との比較

別紙1

		特定健診	労働安全衛生法	学校保健安全法 <sup>※1</sup>
診察	既往歴	○	○	
	うち服薬歴	○	※	
	うち喫煙歴	○	※	
	業務歴		○	
	自覚症状	○	○	
	他覚症状	○	○	
身体計測	身長	○	○ <sup>※2</sup>	○ <sup>※3</sup>
	体重	○	○	○
	腹囲	○	○ <sup>※4</sup>	○ <sup>※4</sup>
	BMI	○	○ <sup>※5</sup>	○ <sup>※5</sup>
血圧	血圧	○	○	○
肝機能検査	AST(GOT)	○	○	○
	ALT(GPT)	○	○	○
	γ-GT(γ-GTP)	○	○	○
血中脂質検査	中性脂肪	○	○	○
	HDLコレステロール	○	○	○
	LDLコレステロール (Non-HDLコレステロール)	○ <sup>※6</sup>	○ <sup>※6</sup>	○
血糖検査	空腹時血糖	◎	◎	◎
	HbA1c	◎	△ <sup>※7</sup>	◎
	随時血糖	◎ <sup>※8</sup>	◎ <sup>※9</sup>	◎
尿検査	尿糖	○	○	○
	尿蛋白	○	○	○
血液学検査 (貧血検査)	ヘマトクリット値	△		
	血色素量	△	○	○
	赤血球数	△	○	○
心電図		△	○	○
眼底検査		△		
血清クレアチニン検査(eGFR)		△	△ <sup>※7</sup>	
視力			○	○
聴力			○	○
胸部エックス線検査			○	○
喀痰検査			○ <sup>※10</sup>	△ <sup>※11</sup>
胃の疾病及び異常の有無				○ <sup>※12</sup>

○…必須項目

△…医師の判断に基づき選択的に実施する項目

◎…いずれかの項目の実施でも可

※…必須ではないが、取組の実施について協力依頼

(「特定健康診査等の実施に関する協力依頼について(平成30年2月5日付け基発0205第1号・保発0205第1号)」)

注:労働安全衛生法及び学校保健安全法の定期健康診断は、40歳以上における取組について記載している。

注1)学校の職員を対象とする。

注2)医師が必要でないと認めるときは省略可。

注3)二十歳以上の職員については検査の項目から除くことができる。

注4)以下の者については医師が必要でないと認めるときは省略可。

1 妊娠中の女性その他の者であって、その医師が内臓脂肪の蓄積を反映していないと診断されたもの

2 BMI(次の算式により算出したものをいう。以下同じ。)が20未満である者 BMI=体重(kg)/身長(m)<sup>2</sup>

3 自ら腹囲を測定し、その値を申告した者(BMIが22未満の者に限る。)

注5)算出可。

注6)中性脂肪(血清トリグリセリド)が400mg/dl以上である場合又は食後採血の場合には、LDLコレステロールに代えてNon-HDLコレステロール(総コレステロールからHDLコレステロールを除いたもの)で評価を行うことができる。

注7)医師が必要と認めた場合には実施することが望ましい項目。

注8)やむを得ず空腹時以外に採血を行い、HbA1cを測定しない場合は、食直後(食事開始時から3.5時間未満)を除き随時血糖により血糖検査を行うことを可とする。

注9)検査値を特定健康診査に活用する場合には、食直後(食事開始時から3.5時間未満)の採血は避けることが必要。

注10)胸部エックス線検査により肺炎及び結核発病のおそれがないと診断された者については医師が必要でないと認めるときは省略可。

注11)胸部エックス線検査によって肺炎の発見された者及びその疑いのある者、結核患者並びに結核発病のおそれがあると診断されている者に対しては、胸部エックス線検査及び喀痰検査を行い、更に必要に応じ肺野、打撃その他必要な検査を行う。

注12)妊娠中の女性職員については検査項目から除くものとし、妊娠可能年齢にある女性職員については、問診等を行った上で、医師が検査対象とするか否かを決定する。

## 標準的な質問票

	質問項目	回答
1-3	現在、a からcの薬の使用の有無 *	
1	a. 血圧を下げる薬	①はい ②いいえ
2	b. 血糖を下げる薬又はインスリン注射	①はい ②いいえ
3	c. コレステロールや中性脂肪を下げる薬	①はい ②いいえ
4	医師から、脳卒中(脳出血、脳梗塞等)にかかっているといわれたり、治療を受けたことがありますか。	①はい ②いいえ
5	医師から、心臓病(狭心症、心筋梗塞等)にかかっているといわれたり、治療を受けたことがありますか。	①はい ②いいえ
6	医師から、慢性腎臓病や腎不全にかかっているといわれたり、治療(人工透析など)を受けていますか。	①はい ②いいえ
7	医師から、貧血といわれたことがある。	①はい ②いいえ
8	現在、たばこを習慣的に吸っている。 (※「現在、習慣的に喫煙している者」とは、「合計 100 本以上、又は6ヶ月以上吸っている者」であり、最近 1ヶ月間も吸っている者)	①はい ②いいえ
9	20歳の時の体重から10kg以上増加している。	①はい ②いいえ
10	1回30分以上の軽く汗をかく運動を週2日以上、1年以上実施	①はい ②いいえ
11	日常生活において歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施	①はい ②いいえ
12	ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い。	①はい ②いいえ
13	食事をかんで食べる時の状態はどれにあてはまりますか。	① 何でもかんで食べることが できる ② 歯や歯ぐき、かみあわせなど 気になる部分があり、か みにくいことがある ③ ほとんどかめない
14	人と比較して食べる速度が速い。	①速い ②ふつう ③遅い
15	就寝前の2時間以内に夕食をとることが週に3回以上ある。	①はい ②いいえ
16	朝昼夕の3食以外に間食や甘い飲み物を摂取していますか。	① 毎日 ②時々 ③ ほとんど摂取しない
17	朝食を抜くことが週に3回以上ある。	①はい ②いいえ
18	お酒(日本酒、焼酎、ビール、洋酒など)を飲む頻度	①毎日 ②時々③ほとんど飲ま ない(飲めない)
19	飲酒日の1日当たりの飲酒量 日本酒1合(180ml)の目安:ビール500ml、焼酎(25度(110ml)、ウイスキー ダブル1杯(60ml)、ワイン2杯(240ml)	①1合未満 ②1~2合未満 ③2~3合未満 ④3合以上
20	睡眠で休養が十分とれている。	①はい ②いいえ
21	運動や食生活等の生活習慣を改善してみようと思いますか。	①改善するつもりはない ②改善するつもりである (概ね6か月以内) ③近いうちに(概ね1か月以内) 改善するつもりであり、少し ずつ始めている ④既に改善に取り組んでいる (6か月未満) ⑤既に改善に取り組んでいる (6か月以上)
22	生活習慣の改善について保健指導を受ける機会があれば、利用しますか。	①はい ②いいえ

健診検査項目の保健指導判定値及び受診推奨判定値

番号	項目コード (JLAC10)	項目名	保健指導判定値	受診推奨判定値	データタイプ	単位	検査方法	備考
1	9A7550000000000001 9A7520000000000001 9A7510000000000001	収縮血圧	130	140	数字	mmHg	3:その他 2:2項目 1:1項目	平均値等、「1項目」、「2項目」以外の値の最も小さな値を記入する
2	9A7650000000000001 9A7620000000000001 9A7610000000000001	拡張血圧	85	90	数字	mmHg	3:その他 2:2項目 1:1項目	平均値等、「1項目」、「2項目」以外の値の最も小さな値を記入する
3	3F015000002327101 3F015000002327201 3F015000002399901	中性脂肪	150	300	数字	mg/dl	1:可視分光光度法 (酵素比色法-グリセロール誘食) 2:紫外分光光度法 (酵素比色法-グリセロール誘食) 3:その他	空腹時の測定を原則とした判定値 空腹時の測定を原則とした判定値
4	3F070000002327101 3F070000002327201 3F070000002399901	HDLコレステロール	39	34	数字	mg/dl	1:可視分光光度法 (濁度法(非沈澱法)) 2:紫外分光光度法 (濁度法(非沈澱法)) 3:その他	
5	3F077000002327101 3F077000002327201 3F077000002399901 3F077000002391901	LDLコレステロール	120	140	数字	mg/dl	1:可視分光光度法 (濁度法(非沈澱法)) 2:紫外分光光度法 (濁度法(非沈澱法)) 3:その他 4:計算法	空腹時測定を行い総コレステロール値を測定した上で、Friedewald式を用いて算出する場合
6	3F069000002391901	Non-HDLコレステロール	150	170	数字	mg/dl		Non-HDLコレステロール値=総コレステロール値-HDLコレステロール値
7	3D010000002226101 3D010000002227201 3D010000001927201 3D010000001999901	空腹血糖	100	126	数字	mg/dl	1:電位測定法 (ブドウ糖酸化酵素電極法) 2:可視分光光度法 (ブドウ糖酸化酵素法) 3:紫外分光光度法(ヘキソキナーゼ法、グルコキナーゼ法、ブドウ糖脱水素酵素法) 4:その他	
8	3D048000001906202 3D048000001920402 3D048000001927102 3D048000001999902	HbA1c (NGSP)	5.6	6.5	数字	%	1:ラックス濃度比濁法 (免疫学的方法) 2:HPLC (不安定分画除去HPLC法) 3:酵素法 4:その他	小数点以下1桁 小数点以下1桁 小数点以下1桁 小数点以下1桁
9	3D010129901926101 3D010129902227101 3D010129901927201 3D010129901999901	糖化血球	100	126	数字	mg/dl	1:電位測定法 (ブドウ糖酸化酵素電極法) 2:可視分光光度法 (ブドウ糖酸化酵素法) 3:紫外分光光度法(ヘキソキナーゼ法、グルコキナーゼ法、ブドウ糖脱水素酵素法) 4:その他	
10	3B035000002327201 3B035000002399901	AST(GOT)	31	51	数字	U/L	紫外分光光度法 (JSCC標準化測定法) 2:その他	
11	3B045000002327201 3B045000002399901	ALT(GPT)	31	51	数字	U/L	紫外分光光度法 (JSCC標準化測定法) 2:その他	
12	3B090000002327101 3B090000002399901	γ-GT(γ-GTP)	51	101	数字	U/L	可視分光光度法 (IFCC/JSCC標準化測定法) 2:その他	
13	8A085000002391901	eGFR	60*	45*	数字	ml/分 /1.73 m <sup>2</sup>		男性×GFR(ml/分/1.73m <sup>2</sup> )=194×血清クレアチニン値 <sup>-1.091</sup> ×年齢 <sup>-0.287</sup> 女性×GFR(ml/分/1.73m <sup>2</sup> )=194×血清クレアチニン値 <sup>-1.091</sup> ×年齢 <sup>-0.287</sup> ×0.739 *判定値未満の割合対象となる
14	2A030000001930101	血色素量 [ヘモグロビン値]	13.0(男性) 12.0(女性)	12.0(男性) 11.0(女性)	数字	g/dl	自動血液測定装置	

※1～2のデータ基準については日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン」に基づく。  
 ※3～6のデータ基準については日本動脈硬化化学会「動脈硬化性疾患診療ガイドライン」及び「老人保健法による健康診査マニュアル」(※旧老人保健法関係)に基づく。  
 ※7～9については日本糖尿病学会「糖尿病診療ガイド」等の各判定基準に基づく。  
 ※10～12のデータ基準については日本消化器病学会肝臓病研究班意見書に基づく。  
 ※13のデータ基準については日本腎臓学会「CKD診療ガイド」等に基づく。  
 ※14のデータ基準については、WHOの食塩の判定基準、人間ドック学会作成の「人間ドック健康判定及び受診推奨に関するガイドライン」のデータ等に基づく。  
 ※検査方法については、それぞれの検査項目毎に90%以上をカバーする1～4のいずれかが取れた日常検査法を記載した。  
 ※検査項目コードについては、上記以外の検査法も含め、JLAC10コードを用いる。

99) 検診結果・質問票情報 (p2-60)

別紙7-1

検診結果・質問票情報

項目	項目コード	項目名	データ集		データタイプ	単位	基準値範囲	検査の実施	検査方法	備考	
			下限値	上限値							
身体計測	9N00100000000001	身長			数字	cm				小数点以下1桁	
	9N00600000000001	体重			数字	kg				小数点以下1桁	
	9N01100000000001	BMI			数字	kg/m <sup>2</sup>				小数点以下1桁	
	9N02100000000001	内臓脂肪面積			数字	cm <sup>2</sup>				小数点以下1桁	
	9N01616010000001	腹囲(実測)			数字	cm		1:実測		小数点以下1桁	
	9N01616020000001	腹囲(自己判定)			数字	cm		2:自己判定		小数点以下1桁	
	9N01616030000001	腹囲(自己申告)			数字	cm		3:自己申告		小数点以下1桁	
	9N02600000000002	肥満度			数字	%				BMIが25未満である者に限る	
	9N05100000000004	業務歴			漢字					小数点以下1桁	
	9N05600000000001	既往歴			コード					1:特記すべきことあり, 2:特記すべきことなし	
診察	9N05616040000004	(具体的な既往歴)			漢字					特記すべきことありの場合に記載	
	9N06100000000001	自覚症状			コード					1:特記すべきことあり, 2:特記すべきことなし	
	9N06116080000004	(所見)			漢字					特記すべきことありの場合に記載	
	9N06600000000001	他覚症状			コード					1:特記すべきことあり, 2:特記すべきことなし	
	9N06616080000004	(所見)			漢字					特記すべきことありの場合に記載	
	9N07100000000004	その他(家族歴等)			漢字						
	9N07600000000004	視診(口腔内含む)			漢字						
	9N08100000000004	打診			漢字						
	9N08600000000004	触診(関節可動域含む)			漢字						
	9N09100000000001	反夜唾液嚥下テスト			数字	回					
血圧等	9A75500000000001	収縮期血圧(その他)			数字	mmHg		3:その他		平均値等、「1回目」、「2回目」以外の値の最も確かな値を記入する	
	9A75200000000001	収縮期血圧(2回目)			数字	mmHg		2:2回目			
	9A75100000000001	収縮期血圧(1回目)			数字	mmHg		1:1回目			
	9A76500000000001	拡張期血圧(その他)			数字	mmHg		3:その他		平均値等、「1回目」、「2回目」以外の値の最も確かな値を記入する	
	9A76200000000001	拡張期血圧(2回目)			数字	mmHg		2:2回目			
	9A76100000000001	拡張期血圧(1回目)			数字	mmHg		1:1回目			
	9N12100000000001	心拍数			数字	拍/分					
	☆ 9N14100000000001	採血時間(食後)			コード					1:食後10時間未満, 2:食後10時間以上, 3:食後3.5時間以上10時間未満, 4:食後3.5時間未満	
	生化学検査	3F05000002327101	総コレステロール			数字	mg/dl		1:可視吸光度法(コレステロール酸化酵素法) 2:紫外吸光度法(コレステロール脱水素酵素法)		
		3F05000002327201				数字	mg/dl		3:その他		
3F05000002399901					数字	mg/dl		3:その他			
3F01500002327101		中性脂肪(トリグリセリド)			数字	mg/dl		1:可視吸光度法(酵素比色法・グリセロール消去) 2:紫外吸光度法(酵素比色法・グリセロール消去)			
3F01500002327201					数字	mg/dl		3:その他			
3F01500002399901					数字	mg/dl		3:その他			
3F07000002327101		HDLコレステロール			数字	mg/dl		1:可視吸光度法(直接法(非沈澱法)) 2:紫外吸光度法(直接法(非沈澱法))			
3F07000002327201					数字	mg/dl		3:その他			
3F07000002399901					数字	mg/dl		3:その他			
3F07700002327101		LDLコレステロール			数字	mg/dl		1:可視吸光度法(直接法(非沈澱法)) 2:紫外吸光度法(直接法(非沈澱法))			
3F07700002327201					数字	mg/dl		3:その他			
3F07700002391901					数字	mg/dl		4:計算法			
3F06900002391901		non-HDLコレステロール			数字	mg/dl					
3J01000002327101		総ビリルビン			数字	mg/dl		1:可視吸光度法(化学酸化法・酵素法、ジアン法) 2:その他		小数点以下1桁	
3J01000002399901					数字	mg/dl		1:紫外吸光度法(JSC標準化対応法) 2:その他		小数点以下1桁	
3B03500002327201		GOT(AST)			数字	U/l		1:紫外吸光度法(JSC標準化対応法) 2:その他			
3B03500002399901					数字	U/l		1:紫外吸光度法(JSC標準化対応法) 2:その他			
3B04500002327201		GPT(ALT)			数字	U/l		1:紫外吸光度法(JSC標準化対応法) 2:その他			
3B04500002399901					数字	U/l		1:可視吸光度法(JSC標準化対応法) 2:その他			
3B09000002327101		γ-GT(γ-GTP)			数字	U/l		1:可視吸光度法(JSC標準化対応法) 2:その他			
3B09000002399901					数字	U/l		1:可視吸光度法(JSC標準化対応法) 2:その他			
3B07000002327101		ALP			数字	U/l		1:可視吸光度法(JSC標準化対応法) 2:その他			
3B07000002399901					数字	U/l		1:可視吸光度法(JSC標準化対応法) 2:その他			
3C01500002327101		血清クレアチニン			数字	mg/dl		1:可視吸光度法(酵素法) 2:その他		小数点以下2桁	
3C01500002399901					数字	mg/dl				小数点以下2桁	
8A06500002391901		eGFR			数字	ml/min/1.73m <sup>2</sup>				小数点以下1桁	
3C015161602399911		血清クレアチニン(対象者)			コード					1:検査結果による血清クレアチニン検査好発者 2:詳細な検査の項目として実施しない場合、値を出張させるときは「セロ」を記入する	
3C015161602399949		血清クレアチニン(実施理由)			漢字					詳細な検査の項目として血清クレアチニン検査を実施した場合は必須	
3C02000002327101		血清尿酸			数字	mg/dl		1:可視吸光度法(ワリカーゼ・ベルオキシターゼ法) 2:その他		小数点以下1桁	
3C02000002399901					数字	mg/dl		1:可視吸光度法(ピウレット法) 2:その他		小数点以下1桁	
3A01000002327101		総蛋白			数字	g/dl		1:可視吸光度法(ピウレット法) 2:その他		小数点以下1桁	
3A01000002399901					数字	g/dl		1:可視吸光度法(BCG法、BCP改良法) 2:その他		小数点以下1桁	
3A01500002327101		アルブミン			数字	g/dl		1:可視吸光度法(BCG法、BCP改良法) 2:その他		小数点以下1桁	
3A01500002399901					数字	g/dl				計算値	
3A01600002327102		A/G			数字					小数点以下1桁	
3C09500002302301		血清フェリチン			数字	ng/ml		1:エンザイム免疫アッセイ(EIA) 2:その他		小数点以下1桁	
3C09500002399901					数字	ng/ml				小数点以下1桁	
血糖検査		3D01000001926101	空腹時血糖			数字	mg/dl		1:電位差法(ブドウ糖酸化酵素電極法) 2:可視吸光度法(ブドウ糖酸化酵素法)		特定健康診査においては、この項目を使用する場合には、採血時間(食後)のコードは2(10時間以上)でなければならない 特定健康診査においては、この項目を使用する場合には、採血時間(食後)のコードは2(10時間以上)でなければならない
		3D01000002227101				数字	mg/dl		3:紫外吸光度法(ヘキソキナーゼ法、グルコキナーゼ法、ブドウ糖脱水素酵素法)		特定健康診査においては、この項目を使用する場合には、採血時間(食後)のコードは2(10時間以上)でなければならない
		3D01000001999901				数字	mg/dl		4:その他		特定健康診査においては、この項目を使用する場合には、採血時間(食後)のコードは2(10時間以上)でなければならない
	3D010129901926101	随時血糖			数字	mg/dl		1:電位差法(ブドウ糖酸化酵素電極法) 2:可視吸光度法(ブドウ糖酸化酵素法)		特定健康診査においては、この項目を使用する場合には、採血時間(食後)のコードは3(3.5時間以上10時間未満)でなければならない 特定健康診査においては、この項目を使用する場合には、採血時間(食後)のコードは3(3.5時間以上10時間未満)でなければならない	
	3D010129902227101				数字	mg/dl		3:紫外吸光度法(ヘキソキナーゼ法、グルコキナーゼ法、ブドウ糖脱水素酵素法)		特定健康診査においては、この項目を使用する場合には、採血時間(食後)のコードは3(3.5時間以上10時間未満)でなければならない	
	3D010129901927201				数字	mg/dl		4:その他		特定健康診査においては、この項目を使用する場合には、採血時間(食後)のコードは3(3.5時間以上10時間未満)でなければならない	
	3D01012990199901				数字	mg/dl				特定健康診査においては、この項目を使用する場合には、採血時間(食後)のコードは3(3.5時間以上10時間未満)でなければならない	
	3D04600001906202	HbA <sub>1c</sub> (NGSP値)			数字	%		1:免疫学的方法(ラテックス凝集比濁法等) 2:HPLC(不安定分画除去HPLC法)		小数点以下1桁	
	3D04600001920402				数字	%		3:酵素法 4:その他		小数点以下1桁	
	3D04600001927102				数字	%				小数点以下1桁	
尿検査	1A02000000191111	尿糖			コード			1:試験紙法(機械読み取り)		1:-, 2:±, 3:+, 4:++, 5:++++	
	1A02000000190111				コード			2:試験紙法(目視法)		1:-, 2:±, 3:+, 4:++, 5:++++	
	1A01000000191111	尿蛋白			コード			1:試験紙法(機械読み取り)		1:-, 2:±, 3:+, 4:++, 5:++++	
	1A01000000190111				コード			2:試験紙法(目視法)		1:-, 2:±, 3:+, 4:++, 5:++++	
	1A10000000191111	尿潜血			コード			1:試験紙法(機械読み取り)		1:-, 2:±, 3:+, 4:++, 5:++++	
	1A10000000190111				コード			2:試験紙法(目視法)		1:-, 2:±, 3:+, 4:++, 5:++++	
	1A105160700166219	尿沈渣(所見の有無)			コード					1:所見あり, 2:所見なし	
	1A105160800166249	尿沈渣(所見)			漢字					所見ありの場合に記載	
	1A03000000190301	比重			数字			1:屈折計法		小数点以下3桁	