様式第 12 号

博士論文審査及び最終試験の結果の要旨

氏　名	柴田　みち
論文題目	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－
論文審査員	主 査　　鈴木　志保子　印 副 査　　佐野　喜子　印 副 査　　笹田　哲　印

【論文審査の結果の要旨】

日本をはじめとする超高齢化社会では、高齢者の低体重、低栄養、そしてフレイルおよびサルコペニアが問題となっている。しかし、現時点では個々にフレイルおよびサルコペニアを評価することは、時間と労力を要し容易ではない。また、予測することも困難である。2008 年から日本で始まった特定健診の検査項目には、肝機能障害を表す血清 Aspartate aminotransferase (AST) 値と Alanine aminotransferase (ALT) 値が含まれている。しかし、血清 AST 値は骨格筋障害においても上昇する。本研究では、サルコペニアのスクリーニングや予測を簡便に実施するために、血液データを用いたアプローチを検討した。血清 ALT 値が正常で血清 AST 値が高値であることが骨格筋障害を示すという仮説を立て、約 90 万人の横断研究と約 24 万人の縦断研究を行なっている。本研究は、厚生労働省から「レセプト情報・特定健診等情報データベース」のデータ提供を受けて行った疫学研究である。対象は、神奈川県在住の 2008 年度～2014 年度の特定健診受診者である。

研究 1 では、2008 年度のデータを用いて横断研究を行なっている。対象者は、40～74 歳の男女 892,692 人である。Body mass index (BMI) 13.0～14.9 kg/m^2 という非常に低い BMI の対象者も含んでいることは注目に値する。解析の結果、血清 AST 値は、対象者の年代に関係なく BMI 21.0～22.9 kg/m^2 が一番低値となる J 字曲線を BMI に対して示した。低 BMI の群では、年齢が上がるにつれ血清 AST 値は高値であった。性、年齢、心疾患の既往歴、運動習慣などの様々な交絡因子（共変量）を、一般線形モデルを用いて考慮してもこれらの結果は変わりなかった。一方、血清 ALT 値と血清 γ-glutamyl transpeptidase 値については、そのような傾向がみられなかった。これらより、高齢で低 BMI であるほど、血清 AST 値は高値となることが示され、血清 ALT 値が高値でないことより、高齢の低体重者では骨格筋障害がある可能性が高いことが示唆された。なお、研究 1 の結果は、英文学術誌においてすで

に公表されており（Shibata et al. Journal of Clinical Medicine 2019）、当該博士論文とともに提出された副論文の一つでもある。

研究 2 は、2014 年度の男女 5,636 人のデータを用いたサブ解析であり、血清 ALT 値が正常で血清 AST 値が高値であることが骨格筋障害を示すという仮説を検証するため、骨格筋量に関連する血清クレアチニン値のデータを用いて検討している。解析の結果、血清 AST 値が高値（30U/L 以上）である群（腎機能正常範囲）は、血清クレアチニン値が有意に低値であることが示された。このことから、血清 ALT 値が正常で血清 AST 値が高値である場合、骨格筋量が減少している可能性が示唆された。

研究 3 は、2008 年度をベースラインとしたと 6 年間の縦断研究である。対象者は、ベースラインの BMI が標準範囲（18.5～24.9kg/m^2）で、かつ血清 ALT 値が正常である者（238,536 人）である。ロジスティック回帰分析の結果、55 歳以上の血清 AST 値 30U/L 以上群は、20U/L 未満の群に比べ、6 年後に体重減少を伴う低体重（< 18.5 kg/m^2）に陥るリスクが有意に高かった（リスク比 1.27（95%CI 1.07-1.52））。性、心疾患既往歴、高血圧・脂質異常・糖尿病の薬物治療歴、喫煙、飲酒習慣、運動習慣等で調整を行っても結果は変わらなかった。一方、脂質異常症に対する薬物治療、運動習慣、飲酒習慣は、体重減少を伴う低体重と負の関連がみられた。つまり、これら 3 つの要因は、6 年後の体重減少を伴う低体重のリスクを減少させる可能性が示唆された。

以上の 3 つの研究では、詳細な食事調査や身体測定が行われていない、また、骨格筋障害に特異的な血清マーカー（クレアチンキナーゼ、アルドラーゼなど）が測定されていないなどの研究の限界があるものの、90 万人の横断研究と 24 万人の縦断研究から得られた新たな知見は貴重であり、それらの評価方法を支持するサブ解析の研究とともに、博士論文としての妥当性が確認された。

【最終試験の結果の要旨】

2020 年 1 月 16 日に最終試験を 3 人の審査員にて行った。博士論文の内容を限られた時間内で発表し、質疑応答も適切であると判断した。審査員からは、様々な助言とともに、上記の研究の限界等が指摘されたが、本研究においてこれらを解決することは困難であり、今後の検討課題と考えられた。これらの指摘事項、今後の課題については、柴田氏も十分に認識したことが質疑応答において確認された。

本研究は、ナショナルデータと呼ばれる大規模な保健医療データを用いた研究であり、とくに超高齢化が進む日本の保健福祉学の発展に寄与するものと考えられた。以上より、3 人の審査員の合意にて合格と判定した。