肝疾患の治療歴のない高齢層の一般住民における 肝の線維化と骨格筋量の減少との関連

大西 修平¹, 宮井 信行¹, 内海 みよ子¹, 牟礼 佳苗²,
竹下 達也², 志波 充¹, 有田 幹雄¹

¹和歌山県立医科大学大学院保健看護学研究科

²和歌山県立医科大学医学部公衆衛生学講座

Liver Fibrosis is Associated with Loss of Skeletal Muscle Mass in Community-Dwelling Older Adults with No History of Liver Diseases

Shuhei OHNISHI¹, Nobuyuki MIYAI¹, Miyoko UTSUMI¹, Kanae MURE², Tatsuya TAKESHITA²,
Mitsuru SHIBA¹ and Mikio ARITA¹

¹Graduate School of Health and Nursing Science, Wakayama Medical University

²Department of Public Health, School of Medicine, Wakayama Medical University

Abstract

Objectives: In this study, we aimed to examine the possible association between liver fibrosis and loss of skeletal muscle mass (SM) in community-dwelling older adults with no history of liver diseases.

Methods: A total of 2,028 older adults (mean age, 69.8 ± 5.2 years) who had not received any treatment for liver diseases and had participated in a comprehensive health survey for community residents in Wakayama, Japan were included in this study. We carried out bioelectrical impedance analysis to estimate the SM of the whole body including the arms, legs, and trunk of the subjects. Liver fibrosis was evaluated by calculating the Fib4 index based on the subject's age, AST level, ALT level, and platelet counts.

Results: The subjects were divided into three groups according to cutoff values of the Fib4 index (low: <1.30, medium: 1.30–2.66, high: ≥2.67). The SM index (kg/m²) was the lowest among subjects in the high-Fib4-index category, followed by the medium- and low-Fib4-index categories. This dose-response reduction in the SM index was more pronounced among individuals with lower blood albumin level (low nutrition) and in those with more sedentary behavior (physical inactivity). Among the selected 262 subjects who underwent SM measurement twice with an interval of 3 years, the subjects with a high Fib4 index showed greater reduction in the SM index than those with medium and low Fib4 indices. Multiple regression analysis revealed that the Fib4 index was significantly associated with the SM index, independent of age, sex, albumin level, sedentary behavior, diabetes mellitus, alcohol intake, and smoking status.

Conclusions: The present findings suggest that the potential progression of liver fibrosis is associated with the excessive loss of SM among apparently healthy older adults without any treatment for liver diseases.

Key words: liver fibrosis (肝線維化), Fib4 index (Fib4 インデックス), skeletal muscle mass (骨格筋量), older adults (高齢者), general population (一般住民)

1. 緒 言

受付 2018 年 8 月 15 日, 受理 2018 年 10 月 16 日
Reprint requests to: Shuhei OHNISHI
Graduate School of Health and Nursing Science, Wakayama Medical
University, 580 Mikazura, Wakayama 641-0011, Japan
TEL: +81(73)446-6716, FAX: +81(73)446-6720
E-mail: miyain@wakayama-med.ac.jp

平成 30 年の総務省の統計では, 65 歳以上の高齢者人口は 3,529 万人に達し, 総人口に占める割合 (高齢化率) は 27.9% となっている (1)。人口の高齢化は今後さらに加速すると予想されており, 健康寿命の延伸や介護予防の観点から, 高齢者のフレイル (虚弱) またはサルコペ

ニアの対策が公衆衛生上の課題になっている (2)。フレイルは、老化に伴って様々な機能の脆弱性が亢進した状態であり、筋力の低下、認知機能の低下、精神活動の低下、生活活動の低下などの広範な要素が含まれる (3)。一方、サルコペニアは、骨格筋量の減少を基盤として筋力や身体機能の低下を伴う病態であり、身体的フレイルの主たる要因を形成する (3, 4)。このような高齢者における骨格筋量の減少に対しては、加齢のみならず、身体活動性の低下 (廃用)、栄養不良 (摂取不足や吸収不良)、筋肉を司る神経の変性、筋肉のタンパク合成・分解に関わる異常などが影響を及ぼすとされている (4)。

近年、本邦においては高齢化や肥満人口の増加に伴って、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) の有病率が増加傾向にある (5)。加えて、過剰飲酒を背景としたアルコール性肝障害の患者数も依然として多く、肝硬変患者の約 3 割に飲酒の関与が疑われている (6)。肝細胞の破壊が継続して線維化が進行すると、やがて肝機能が失われて肝硬変に至る。また、肝障害は筋組織におけるグリコーゲン貯蔵量の低下、分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acids: BCAA) の欠乏、ミオスタチン濃度上昇、活性酸素と炎症性サイトカインの増加などを誘発して骨格筋量の減少を招きやすく (7)、慢性肝疾患患者ではサルコペニアの合併率が高いことが報告されている (8-10)。一方で、肝疾患に起因する骨格筋量の減少やサルコペニアに関する知見の多くは、慢性肝炎または肝硬変の治療患者を対象とする臨床研究によるものであり、肝疾患の治療歴のない一般集団において、肝機能の低下が骨格筋量の減少を招くかどうかを疫学的に検討した研究はみられない。また、栄養不良や身体活動性の低下は、加齢に伴う骨格筋量の減少を促進する重要なリスクであるが、肝機能の低下にこれらの要因が併存した場合の影響を考察した研究も多くない (11)。

そこで本研究は、地域在住の高年齢層の一般住民を対象に肝の線維化と骨格筋量の減少との関連、ならびに低栄養や身体不活動との重複による複合的な影響を明らかにすることを目的とした。

II. 研究方法

1. 対象者

対象者は、わかやまヘルスプロモーション研究 (わかやまスタディ) に参加した和歌山県内の地域に在住する 40 歳以上の一般住民であった。わかやまスタディは、県内の北部・中部・南部に位置する人口 15,000 人規模の 3 町における特定健康診査および後期高齢者医療健康診査の受診者を観察対象集団とする前向きコホート研究ならびに連続横断研究であり、2011 年よりコホートの登録が開始されている。

本研究では、2014～2017 年の研究に参加した 2,488 名のうち、①年齢が 60 歳未満または 90 歳以上の者 (n

$=296$)、② body mass index (BMI) が 30 kg/m^2 以上の極端な肥満者 ($n=59$)、③肝疾患 (ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肝硬変、肝臓癌) または血液疾患 (多血症、血小板減少症) の治療歴がある者 ($n=93$)、④解析に必要なデータの欠損または測定エラーがある者 ($n=38$) の計 460 名 (条件の重複あり) を除外した 2,028 名 (男性 935 名、女性 1,093 名) を対象として、肝の線維化と骨格筋量との関係を検討した。さらに、2014 年に骨格筋量を測定し、3 年後の 2017 年に再び測定を行った 262 名 (男性 113 名、女性 149 名) を対象に、肝の線維化が骨格筋量の経年的な変化に及ぼす影響についても検討を行った。

対象者には、事前に本研究の目的、意義、方法、研究参加・撤回の自由、個人情報・守秘管理、プライバシーの保護などについて文書と口頭で説明し、同意を得た。また、本研究は、和歌山県立医科大学の倫理審査委員会において「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいた審査を受け、承認を得て実施した (承認番号 92)。

2. 臨床検査

身体計測として、身長、体重、BMI (kg/m^2)、腹囲の測定を行った。腹囲は、立位にて通常呼吸の呼気の終わりに臍水平面で測定した。また、空腹状態で上腕静脈より採血し、血液生化学検査を行った。本研究では、肝機能の指標として、AST、ALT、 γ -GTP、血小板数 (PLT) を用いた。栄養状態は、アルブミン、総コレステロール、総タンパクで評価し、アルブミンが基準値 ($4 \sim 5 \text{ g/dl}$) 未満の場合を低栄養と定義した。検査はすべて午前中に実施し、対象者には、当日に朝食を摂取しないこと、検査前に喫煙、飲酒、治療薬の内服、激しい身体活動を避けることを指示した。

基本属性 (性別、年齢、疾患の治療歴、服薬の状況)、喫煙、飲酒、身体活動量に関する情報は、自記式質問票または問診によって収集した。喫煙は、現在および過去の喫煙経験を調査した。現在喫煙者は、調査時の少なくとも 6 か月以上前から習慣的に喫煙している者とした。飲酒は、アルコールの種類、飲酒頻度、1 日あたりの飲酒量を調査して、純アルコール摂取量 (g/日) を推算した。身体活動量は、国際標準化身体活動質問票短縮版 (international physical activity questionnaire-short version: IPAQ-SV) を用いて調査した (12)。本研究では、座位行動の時間 (仕事や余暇時間などで座位または臥位での行動に費やす時間) に焦点をあて、先行研究を参考に、座位行動時間が 1 日あたり 8 時間以上の場合を身体不活動と定義した (13)。

3. 骨格筋量

骨格筋量の測定には、単周波生体電気インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis: BIA 法) による高精度筋量計 (Physion MD, フィジオン社製) を使用した

(14)。本装置は、50 kHz の周波数、500 μ A の定電流を使用した四肢誘導 12 電極方式の身体組成計で、磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging : MRI 法) を評価基準とした身体各部の骨格筋量の推定が可能である。また、先行研究において妥当性と信頼性が検証されており (15, 16)、MRI 法で測定した筋体積との間に $r=0.9$ 以上の強い相関を認め、画像診断と同程度の精度で四肢筋肉量を推定できると報告されている。

測定は、室温を安定させた室内にて仰臥位姿勢で十分に安静を保った後に実施した。左右の上肢 (第 2 中手骨と第 3 中手骨の中間、橈骨茎状突起と尺骨茎状突起の中間、腕関節外側) と下肢 (第 2 中足骨と第 3 中足骨の中間、内果と外果中間、膝部外側腓骨頭上) の各 3 か所 (計 12 か所) に電極 (3M 社製 Red Dot) を貼付してインピーダンスを計測し、上肢 (上腕部と前腕部)、下肢 (大腿部と下腿部)、体幹部の筋肉量を推定した。

本研究では、上肢と下肢の筋肉量を合計したものを四肢骨格筋量 (appendicular skeletal muscle mass index: ASM)、これに体幹部の筋肉量を加えたものを全身骨格筋量 (skeletal muscle mass index: SM) とした。さらに、これらを身長²で除し、四肢骨格筋指数 (ASM index: kg/m^2) と全身骨格筋指数 (SM index: kg/m^2) を算出した。なお、ASM index や SM index は体格の影響を補正して骨格筋量を評価するための指標で (17, 18)、Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) によるサルコペニアの判定基準 (19) でも採用されている。

4. 肝の線維化

対象者の年齢と検査当日に空腹時採血で得られた検体から測定した AST, ALT, PLT を用いて、次式により Fib4 index を算出した (20)。

$$\text{Fib4 index} = (\text{AST}[\text{IU/L}] \times \text{年齢}[\text{歳}]) / \text{PLT}[\text{10}^9/\text{L}] \times \sqrt{\text{ALT}[\text{IU/L}]}$$

Fib4 index は、血液生化学検査データから肝線維化の進行度を早期に予測する指標であり、NAFLD Fibrosis score などの他の指標と比べて診断精度が高いことが示されている (21, 22)。Fib4 index のカットオフ値については、肝生検による病理組織所見と対比した先行研究において、2.67 以上では肝線維化の陽性的中率が 80%、1.30 以下では陰性的中率が 90% であることが報告されている (23)。これに準じて、本研究では、1.30 (肝線維化陰性) と 2.67 (肝線維化陽性) を基準として肝線維化のレベルを階層化した。

5. 分析方法

肝の線維化と骨格筋量との関係を検討するために、対象者を Fib4 index のカットオフ値により 3 群 (低値群: 1.30 未満, 中間値群: 1.30 以上 2.67 未満, 高値群: 2.67 以上) に分類した。また、肝の線維化と低栄養または身

体不活動の重複による影響を検討するために、アルブミンが 4.0 g/dl 未満と 4.0 g/dl 以上、座位行動時間が 8 時間未満と 8 時間以上に分類し、それぞれで Fib4 index の 3 群を比較した。群間の比較は、連続変数では一元配置分散分析または Kruskal-Wallis 検定、カテゴリー変数では χ^2 検定を使用した。変数の正規性は Shapiro-Wilk 検定で検討した。SM index および ASM index の比較では、年齢と性を共変量とした共分散分析および trend 検定を行った。多重比較検定には Hochberg の GT2 検定を使用した。さらに、群間の差の程度を標準化するために効果量 (effect size: ES) を算出した。骨格筋量の初回検査時と追跡検査時の比較は対応のある t 検定、Wilcoxon の符号付順位検定、McNemar 検定、相関関係は Pearson の積率相関係数により検討した。

骨格筋量に対する肝の線維化の独立の影響を検討するために、SM index または ASM index を従属変数、Fib4 index を独立変数とする階層的重回帰分析を行った。この際は、性と年齢を補正したモデル (Model 1) と、これにアルブミン、座位行動時間、糖尿病の治療歴、アルコール摂取量、喫煙を追加したモデル (Model 2) を設定した。なお、独立変数はすべてカテゴリー化したうえでダミー変数を作成してモデルに投入した。

統計解析には IBM SPSS ver. 22 for Windows を使用し、統計学的有意水準は 5% とした。

III. 結 果

対象者における Fib4 index は、高値側に僅かに裾野が広がる分布を示し、中央値 (四分領域: IQR) は、1.68 (1.40–2.06) であった。カットオフ値により線維化レベルを階層化すると、低値群 379 名 (18.7%)、中間値群 1,466 名 (72.3%)、高値群 183 名 (9.0%) となった。3 群の基本属性と臨床検査値を比較して Table 1 に示した。Fib4 index の高値群は低値群および中間値群に比べて、男性の割合が高く、年齢が高値であった。また、体重、BMI、腹囲が低値で、肥満 ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$) の頻度が低く、総コレステロールも低値を示した。さらに、純アルコールに換算して 1 日 20 g 以上を飲酒する者の割合が高くなっていた。

性と年齢の影響を補正後に Fib4 index の 3 群における骨格筋指数を比較した結果を Table 2 に示した。SM index と ASM index はいずれも、Fib4 index の低値群から高値群になるにつれて低値となり (P for trend $< .001$)、群の主効果が有意であった ($P < .001$)。また、多重比較検定では、すべての群の組み合わせで有意な差が認められた。

続いて、低栄養と身体不活動との重複による複合的な影響を検討するために、対象者をアルブミン (4.0 g/dl 未満と 4.0 g/d 以上) と座位行動時間 (8 時間未満と 8 時間以上) のそれぞれで 2 群に分類したうえで、Fib4 index の 3 群を比較した。低栄養または身体不活動の有

Table 1 Demographic and clinical characteristics in study subjects according to Fib4 index

Variables	Overall (n=2,028)	Fib4 index			<i>P</i> ^c
		<1.30 (n=379)	1.30 to 2.66 (n=1,466)	≥2.67 (n=183)	
	Mean±s.d, % Median [IQR]	Mean±s.d, % Median [IQR]	Mean±s.d, % Median [IQR]	Mean±s.d, % Median [IQR]	
Demographic and anthropometric data					
Sex, male:female	935:1,093	154:225	685:781	96:87	.021
Age, yr	69.8±5.2	67.7±4.1	70.0±5.1	73.0±5.9	<.001
Body weight, kg	56.7±9.9	58.4±9.5	56.5±9.9	54.6±10.3	<.001
Body mass index, kg/m ²	22.5±2.8	23.3±2.7	22.4±2.8	21.6±3.0	<.001
Waist circumference, cm	84.1±8.6	86.3±8.1	83.7±8.4	82.0±9.6	<.001
Obesity ^a	20.4	26.4	19.6	14.2	.001
Diabetes mellitus ^a	14.7	16.1	14.5	13.7	.679
Current smoker	6.6	7.3	6.3	7.2	.739
Alcohol intake, ≥20 g/d	17.9	15.2	17.5	26.5	.004
Sedentary, ≥8 h/d ^b	16.2	16.6	16.2	15.1	.899
Liver function					
Fib4 index	1.68 [1.40–2.06]	1.15 [1.03–1.24]	1.74 [1.53–2.02]	3.03 [2.77–3.41]	<.001
AST, IU/l	23 [19–27]	20 [17–23]	23 [20–27]	30 [24–39]	<.001
ALT, IU/l	18 [14–23]	19 [15–23]	18 [14–23]	19 [15–25]	.061
γ-GTP, IU/l	22 [17–33]	22 [17–32]	22 [16–32]	26 [18–45]	.002
PLT, 10 ⁴ /μl	22.5±5.2	28.4±5.0	21.7±3.9	16.4±4.1	<.001
Nutritional status					
Albumin, g/dl	4.26±0.25	4.27±0.25	4.26±0.26	4.25±0.25	.703
Total protein, g/dl	7.23±0.43	7.26±0.36	7.22±0.44	7.29±0.48	.022
Total cholesterol, mg/dl	206.8±33.3	212.4±33.5	206.5±32.9	197.6±34.2	<.001
Skeletal muscle mass					
Arm, kg	2.07±0.58	2.07±0.59	2.07±0.58	2.03±0.56	.550
Leg, kg	8.97±1.97	9.07±1.98	8.98±1.96	8.69±1.98	.093
Trunk, kg	9.13±2.99	9.13±2.97	9.15±2.99	9.03±3.02	.886
SM, kg	20.17±5.40	20.28±5.41	20.20±5.39	19.74±5.40	.517
ASM, kg	11.04±2.50	11.14±2.52	11.05±2.45	10.71±2.50	.154
SM index, kg/m ²	7.94±1.55	8.01±1.64	7.95±1.53	7.74±1.56	.141
ASM index, kg/m ²	4.36±0.69	4.42±0.74	4.36±0.67	4.22±0.71	.005

SM, skeletal muscle mass; ASM, appendicular skeletal muscle mass; IQR, interquartile range.

^a The criteria of each condition are as follows: obesity, BMI≥25.0 kg/m²; and diabetes mellitus, fasting blood glucose≥126 mg/dl. Patients taking any of medication are also included.^b A total time of spending the sitting and/or lying behaviors in a day.^c Significant difference by ANOVA, Chi-square test, and Kruskal-Wallis test.

無に関わらず、Fib4 index が高値になるほど SM index と ASM index が低値となる連続的な関係が認められたが、群間の差の ES は、低栄養または身体不活動の群 (partial $\eta^2=.039 \sim .049$) の方がそれ以外の群 (partial $\eta^2=.013 \sim .015$) よりも高値であり、Fib4 index の上昇に伴う SM index と ASM index の低下の程度が大きかった。

SM index または ASM index を従属変数、Fib4 index を独立変数として階層的重回帰分析を行った結果を Table 3 に示した。性と年齢を補正したモデル (Model 1) における Fib4 index の標準偏回帰係数 (β) は、低値群を基準として中間値群から高値群になるにつれて大きくなった。また、この関係はアルブミン、座位行動時間、糖尿病の治療歴、アルコール摂取量、喫煙を追加したモ

デル (Model 2) でも有意であった。なお、このモデルでは Fib4 index の他に、性、年齢、座位行動時間、喫煙が SM index または ASM index の有意な独立の規定因子となった。

対象者のうち、2014 年と 2017 年ともに骨格筋量を測定した 262 名における初回検査時と追跡検査時の測定値を比較して Table 4 に示した。なお、観察期間の平均は 36.4 ± 2.1 か月 (範囲: 35 ~ 40 か月) であった。身体の部位別の骨格筋量と骨格筋指数は、いずれも初回検査時と追跡検査時で有意な相関を示した ($r=.830 \sim .954$)。また、下肢筋量と ASM については、初回検査時に比べて追跡検査時に有意に低値を示した。

初回検査時の Fib4 index に基づいて対象者を 3 群に分

Table 2 Skeletal muscle mass according to Fib4 index in overall subjects and in groups considering nutritional status and sedentary behavior

Variables	Group	Fib4 index						P^b ANOVA	P Trend	ES ^c (η^2)
		<1.30		1.30 to 2.66		≥ 2.67				
		n	Mean (95%CI)	n	Mean (95%CI)	n	Mean (95%CI)			
SM index, kg/m ²	Overall	379	8.17 (8.05, 8.29)	1,466	7.93** (7.87, 7.99)	183	7.55***†† (7.37, 7.72)	<.001	<.001	.016
	Albumin ≥ 4.0 g/dl	347	8.32 (8.20, 8.44)	1,318	7.91* (7.85, 7.98)	161	7.51***†† (6.92, 8.11)	<.001	<.001	.013
	<4.0 g/dl	32	8.57 (8.08, 9.05)	148	8.02 (7.80, 8.25)	22	7.47** (7.29, 7.65)	.007	.002	.049
	Sedentary ^a <8.0 h/d	316	8.16 (8.02, 8.30)	1,216	7.94* (7.89, 8.01)	152	7.57***†† (7.34, 7.77)	<.001	<.001	.014
	≥ 8.0 h/d	63	8.13 (7.89, 8.38)	250	7.78* (7.66, 7.91)	31	7.30**† (6.93, 7.67)	.001	<.001	.042
ASM index, kg/m ²	Overall	379	4.47 (4.40, 4.53)	1,466	4.36** (4.33, 4.39)	183	4.16***†† (4.07, 4.25)	<.001	<.001	.015
	Albumin ≥ 4.0 g/dl	347	4.49 (4.43, 4.46)	1,318	4.35* (4.31, 4.38)	161	4.17***†† (4.08, 4.26)	<.001	<.001	.013
	<4.0 g/dl	32	4.64 (4.41, 4.89)	148	4.38 (4.27, 4.49)	22	4.11* (3.81, 4.40)	.013	.003	.043
	Sedentary ^a <8.0 h/d	316	4.47 (4.40, 4.54)	1,216	4.37* (4.33, 4.40)	152	4.17***†† (4.07, 4.27)	<.001	<.001	.015
	≥ 8.0 h/d	63	4.43 (4.30, 4.56)	250	4.29 (4.23, 4.35)	31	4.06** (3.88, 4.25)	.008	.002	.039

SM, skeletal muscle mass; ASM, appendicular skeletal muscle mass; CI, confidence interval; ES, effect size.

^a A total time of spending the sitting and/or lying behaviors in a day.^b Significant difference after adjusting for age and sex.^c Effect size was estimated with partial η^2 . The threshold for interpreting ES was *small* ($\eta^2=.01$), *medium* ($\eta^2=.06$), and *large* ($\eta^2=.14$).* $P<.05$, ** $P<.01$, *** $P<.001$ (vs. <1.30), †† $P<.01$, ††† $P<.001$ (vs. 1.30 to 2.66) by Hochberg's GT2 correction for multiple comparisons.

類し、研究期間中の骨格筋指数の変化量（追跡検査時の値－初回検査時の値）を比較して Table 5 に示した。性、年齢、初回検査時の値を補正したモデル、これに追跡期間、糖尿病の治療歴、アルブミン、座位行動時間、アルコール摂取量、喫煙を補正したモデルのいずれにおいても、Fib4 index の低値群から高値群になるにつれて SM index または ASM index の低下量が大きくなる変化がみられ、SM index では群の主効果および傾向性が有意となった。また、多重比較検定では、低値群と中間値群および高値群との間に有意な差が認められた。

IV. 考 察

地域在住の一般住民のうち、肝疾患の治療歴のない 60 歳以上の高年齢層の集団を対象として、肝の線維化が骨格筋量の減少に及ぼす影響を検討した。肝線維化の指標の Fib4 index で階層化した群間を比較した結果、SM index や ASM index は、Fib4 index が高値になるにつれて連続的に低値となった。さらに、Fib4 index は性、年齢、アルブミン、座位行動時間、糖尿病の治療歴、アルコール摂取量、喫煙の補正後も SM index や ASM index の有意な独立の規定因子となった。このことから、

肝の線維化の進行は骨格筋量の減少をもたらす要因となることが示唆された。さらに、低栄養または身体不活動との重複による複合的な影響を検討するために、アルブミンと座位行動時間で対象者を分類して Fib4 index の 3 群を比較した結果、低栄養や身体不活動の状態にある方が、Fib4 index の上昇に伴う SM index や ASM index の低下の程度が大きかった。したがって、肝の線維化に低栄養や身体不活動の状態が併存することで骨格筋量減少のリスクが増大する可能性も示された。

本研究では、肝疾患の治療歴のない一般集団における肝機能の評価に Fib4 index を使用した。Fib4 index は肝線維化の進行度の予測指標であり、年齢、ALT、AST、PLT で算定される (20)。肝疾患のスクリーニングとして最も初期に提唱されたモデルは AST/ALT 比で、肝硬変の診断に有用とされてきた。しかし、AST と ALT が正常域でも肝の線維化が進行している場合があり感度が低いことから、AST/ALT 比に加えて PLT を加味することが望ましいとされている (24)。肝線維化の鑑別のためのスコアリングシステムとしては、Fib4 index の他に NAFLD fibrosis score (25)、BARD score (26) などが主に用いられている。NAFLD fibrosis score は線維化の陰性的中度は良好であるものの、陽性的中度が低いことが示

Table 3 Multiple regression analysis to determine independent association between Fib4 index and skeletal muscle mass in study subjects

Variables	n	SM index, kg/m ²		ASM index, kg/m ²	
		Model 1 ^b	Model 2 ^c	Model 1 ^b	Model 2 ^c
		β	β	β	β
Fib4 index					
<1.30 (reference)	379				
1.30 to 2.66	1,466	-.061*	-.063*	-.064**	-.067**
≥2.67	183	-.107***	-.110***	-.122***	-.125***
Age, yr					
<75 (reference)	1,751				
≥75	277	-.052**	-.051**	-.027	-.036*
Sex					
Females (reference)	1,093				
Males	935	.657***	.654***	.512***	.507***
Albumin, g/dl					
≥4.0 (reference)	1,826				
<4.0	202		-.016		-.032
Sedentary, h/d ^a					
<8.0 (reference)	1,684				
≥8.0	344		-.037*		-.041*
Diabetes mellitus					
Absent (reference)	1,729				
Present	299		.014		.016
Alcohol intake, g/d					
<20 (reference)	1,662				
≥20	366		.033		.033
Smoking					
Never/Former (reference)	1,864				
Current	144		-.056**		-.050*
Adjusted R ²		.432***	.436***	.365***	.370***

SM, skeletal muscle mass; ASM, appendicular skeletal muscle mass; β , partial regression coefficient.

All variables were categorized and entered into the model as a dummy variable (0 or 1).

^a A total time of spending the sitting and/or lying behaviors in a day.^b Adjusting for age and sex.^c Adjusting for age, sex, albumin, sedentary behavior, diabetes mellitus, alcohol intake, and smoking.* $P<.05$, ** $P<.01$, *** $P<.001$

されている。BARD score は計算式に BMI を含んでいるが、日本人は欧米人に比べて BMI が低いことから有用性が疑問視されている。また、Fib4 index の予測能を検証した先行研究では、NAFLD fibrosis score や BARD score を含む他の指標と比べて最も診断精度に優れることが報告されている (21, 22)。さらに、本研究において、Fib4 index は骨格筋量の減少とも有意な関連を示したことから、一般集団を対象とする肝の線維化の早期発見のみならず、骨格筋量の過度の減少やそれに伴うサルコペニアの予防対策においても有益な情報として活用しうるものと考えられる。

今回、Fib4 index による肝の線維化は低栄養や身体不活動などの他の要因とは独立に SM index や ASM index と関連した。慢性肝炎や肝硬変の治療患者では骨格筋量

の減少が大きく、サルコペニアの合併率が高いとする臨床成績は多く認められるが (8–10)、本研究の結果は、一般集団においても肝線維化の進行が骨格筋量の減少に影響することを示唆するものであった。肝疾患患者では、肝臓でのグリコーゲン貯蔵量の低下に伴って、骨格筋から BCAA を含むアミノ酸とグリコーゲンの供給が増えるため、骨格筋の崩壊が進行しやすいとされる (27)。また、BCAA は必須アミノ酸の中でも最も蛋白質同化作用が強いとされ、肝硬変患者で特にロイシンが欠乏した状態では骨格筋量が正常に維持されにくいことが報告されている (28, 29)。病理組織所見と対比した先行研究では、Fib4 index が 2.67 以上の場合、80% に F3 (高度) から F4 (肝硬変) のステージの線維化がみられるとされている (23)。それ以前の F1 (軽度) から F2 (中等度) のス

Table 4 Demographic characteristics and skeletal muscle mass at baseline and follow-up examinations in selected study subjects for longitudinal analysis ($n=262$)

Variables	Baseline	Follow-up	P^b	r^c
	Mean $\pm$ s.d, % Median [IQR]	Mean $\pm$ s.d, % Median [IQR]		
Age, yr	66.9 $\pm$ 3.5	69.9 $\pm$ 3.5	<.001	
Body mass index, kg/m ²	22.5 $\pm$ 2.6	22.3 $\pm$ 2.7	<.001	
Fib4 index	1.58 [1.34–1.97]	1.66 [1.39–1.98]	.005	
Current smoker	6.1	4.2	.180	
Alcohol intake, ≥ 20 g/d	17.2	14.9	.345	
Sedentary, ≥ 8 h/d ^a	16.4	13.4	.243	
Arm, kg	2.06 $\pm$ 0.56	2.07 $\pm$ 0.57	.084	.954
Leg, kg	9.18 $\pm$ 1.97	9.00 $\pm$ 1.91	.002	.889
Trunk, kg	9.10 $\pm$ 2.78	9.09 $\pm$ 2.90	.852	.942
SM, kg	20.33 $\pm$ 5.19	20.17 $\pm$ 5.23	.171	.943
ASM, kg	11.24 $\pm$ 2.48	11.07 $\pm$ 2.43	.010	.918
SM index, kg/m ²	7.91 $\pm$ 1.47	7.89 $\pm$ 1.46	.735	.891
ASM index, kg/m ²	4.39 $\pm$ 0.68	4.35 $\pm$ 0.65	.134	.830

SM, skeletal muscle mass; ASM, appendicular skeletal muscle mass; IQR, interquartile range.

^a A total time of spending the sitting and/or lying behaviors in a day.^b Significant difference by paired t test, Wilcoxon signed-ranks test, and McNemar test.^c Pearson's product moment correlation coefficient.**Table 5 Changes in skeletal muscle mass from baseline to follow-up in selected subjects according to Fib4 index**

Variables		Fib4 index			P ANOVA	P Trend	ES ^c (η^2)
		<1.30 ($n=48$)	1.30 to 2.66 ($n=188$)	≥ 2.67 ($n=26$)			
		Mean (95%CI)	Mean (95%CI)	Mean (95%CI)			
SM index, kg/m ²	Model 1 ^a	0.21 (0.04, 0.39)	−0.04* (−0.13, 0.05)	−0.24** (−0.47, −0.01)	.006	.003	.039
	Model 2 ^b	0.22 (−0.08, 0.52)	−0.21* (−0.36, −0.06)	−0.41* (−0.88, −0.05)	.024	.027	.071
ASM index, kg/m ²	Model 1 ^a	0.03 (−0.22, 0.28)	−0.19 (−0.31, −0.07)	−0.30 (−0.64, 0.03)	.197	.114	.013
	Model 2 ^b	0.02 (−0.42, 0.47)	−0.48 (−0.70, −0.25)	−0.49 (−1.18, 0.21)	.139	.228	.038

SM, skeletal muscle mass; ASM, appendicular skeletal muscle mass; CI, confidence interval; ES, effect size.

^a Model 1: Adjusting for age, sex, and baseline values.^b Model 2: Adjusting for age, sex, baseline values, follow-up period, diabetes mellitus, albumin, sedentary behavior, alcohol intake, and smoking.^c Effect size was estimated with partial η^2 . The threshold for interpreting ES was *small* ($\eta^2=.01$), *medium* ($\eta^2=.06$), and *large* ($\eta^2=.14$).* $P<.05$, ** $P<.01$ (vs. <1.30) by Hochberg's GT2 correction for multiple comparisons

ステージでは線維化に伴う臓器の損害はあるものの、正常な肝細胞による代償が可能な段階であるため肝機能は喪失されにくい。しかし、F3 以後のステージでは代償能力が低下するため、前述した機序が複合的な要因として作用して骨格筋量の減少をもたらしたものと推察される。また、その他の機序として、肝硬変患者では骨格筋形成を促進するテストステロンの減少 (30)、逆に、骨格筋形成を強力に抑制するミオスタチンの上昇が認められるとされている (31)。また、本研究において、Fib4 index が 2.67 以上の群では、純アルコールに換算して 1 日 20 g 以上の飲酒者が有意に高率であった。過剰飲酒は肝の線維化の重要な誘因であるが、それと同時にミオスタチンの発現を増加させることも明らかにされている (32)。

アルブミンが 4 g 未満の場合を低栄養と定義し、肝の線維化との重複による複合的な影響を検討した。その結果、低栄養で Fib4 index が 2.67 以上の群で SM index や ASM index が最も低値となり、低栄養と肝の線維化の併存によって骨格筋量の減少のリスクが高まることが示唆された。高齢者では老化とともに蛋白質の合成能が低下するが (33)、低栄養によって蛋白質やアミノ酸の供給が不足すると蛋白質の合成がさらに抑制される。また、低栄養の状態が持続すると、蛋白質を分解してエネルギーに変換する働きも亢進する。前述のように、肝障害は肝臓のグリコーゲンの貯蔵量の減少や蛋白質同化作用の低下を招いて筋細胞での蛋白質の分解を促進させることから (27)、これらが複合的に影響して骨格筋量の減

少に繋がったものと推察される。なお、Fib4 index が 2.67 未満の場合には低栄養の群の方が、むしろ SM index や ASM index が高値を示す傾向にあった。この点に関して、今回はアルブミンを低栄養の指標としたが、先行研究でも同様に、一般集団においてアルブミンはサルコペニアの重症度との間に連続的な関係を認めなかったと報告されている (34)。一方で、肝硬変患者においてはアルブミンの減少が骨格筋の萎縮と強く相関することが明らかにされている (35)。これらをふまえると、アルブミンは肝機能の低下がある程度進行した後に骨格筋量との関係が明確になる可能性があると考えられる。

身体活動性の低下も、低栄養と同様に蛋白質の合成と分解のアンバランスから、筋蛋白質の不足を招いて骨格筋量を減少させる。高齢者では加齢による筋線維数の減少や筋線維自体の萎縮がみられるが、身体不活動の状態が続くことで筋線維の萎縮が加速することになる。本研究でも肝線維化のレベルに関わらず、座位行動時間が 8 時間以上の群では SM index や ASM index が一貫して低値を示したことから、身体不活動は骨格筋量の減少に強く影響を及ぼすものと考えられる。また、身体不活動の状態にある方が Fib4 index の上昇に伴う SM index や ASM index の低下の程度が相対的に大きかった。肝硬変患者を対象とした先行研究では、歩行数の減少がサルコペニアの危険因子であり、肝疾患に身体不活動が重複すると骨格筋の萎縮が増強されることが示唆されている (11)。本研究では、肝疾患の治療歴のない一般集団を対象としたが、肝の線維化の進行が筋細胞中の蛋白質の合成能に影響を与え、身体不活動による骨格筋量の減少をさらに高めたものと推察される。

骨格筋量を複数回測定できた集団を対象に、肝の線維化が骨格筋量の経年的変化に及ぼす影響を検討した結果、Fib4 index の高値群では低値群に比べて、初回検査時から追跡検査時にかけての SM index の低下量が有意に大きくなっていった。このことは、肝の線維化が骨格筋量の減少を招く要因として重要であることをさらに支持するものと考えられる。なお、この検討において、肝の線維化と骨格筋量の減少の関係は ASM index に比べて SM index でより明確に認められた。この点についての妥当な解釈は容易ではないものの、対象集団において ASM は初回時から追跡時にかけて有意に減少していたのに対して SM ではその減少率が相対的に小さかった。このため、加齢に伴う変化が少ないことで、肝の線維化が骨格筋量の減少に及ぼす影響がより検出されやすかったのではないかと推察される。

本研究では、BIA 法による身体組成計を用いて、上肢、下肢、体幹部のインピーダンスを計測して筋肉量を推定した (14)。本装置は、MRI 法で測定した筋体積と高い相関を示し、画像診断と同程度の精度で筋肉量を推定できることが示されている (15, 16)。なお、BIA 法はインピーダンスから推定式を用いて骨格筋量を測定するため、機種によって測定結果に差が生じる。BIA 法で

は、MRI 法か二重 X 線吸収測定法 (dual energy X-ray absorptiometry : DEXA 法) のいずれかを基準として推定式が作成されているが、DEXA 法は、骨格筋内に浸潤した脂肪、皮膚直下の血液、リンパ液、骨髓液などの体水分成分が含まれるため、MRI 法に比べて骨格筋量を過大評価することが知られている (36)。このため、同じ BIA 法であっても両者の間で測定結果を単純に比較することはできない。また、AWGS によるサルコペニアの判定基準 (19) に採用されているカットオフ値は DEXA 法を基準とする機種によるものであるため、MRI 法を基準とする機種での測定結果を適用できない点にも注意する必要がある。

最後に、本研究の限界点として、まず、対象者は和歌山県内の非都市部の複数地域に在住する住民のうち、特定健康診査および後期高齢者医療健康診査を受診した選択的な集団である。また、肝線維化による影響をより明確にするために、骨格筋量の減少率が同程度である 60 歳代から 80 歳代の年齢層に限定していることから、研究成果の一般化は慎重でなければならない。本研究では、肝の線維化の進行が骨格筋量の減少に繋がること、低栄養と身体不活動の状態が併存とそのリスクが増大することを示唆する結果を得たが、これらは主として横断的な解析に基づくものであるため、因果に関する時間的な前後関係の評価は難しい。このため、骨格筋量を複数回測定した一部の集団を対象に縦断的な解析も行ったが、観察期間が短く、サンプル数も十分でないため、今後も追跡調査を継続して解析結果の信頼性を検証する必要がある。さらに、骨格筋量の減少を誘発する要因は多岐にわたり、身体活動性や栄養状態の他にも、臓器障害、悪性腫瘍、炎症性疾患、内分泌疾患などの疾病が関与する場合もある。本研究の対象者には、重症の臓器障害や悪性腫瘍の進行例は含まれていないものの、軽微な状態も含めるとこれらの疾病の保有者を完全に除外することはできていない。加えて、肝の線維化と骨格筋量の関係进行分析するには、数学的モデリングによって想定される交絡因子は補正したが、その影響をすべて排除することは困難であるため、両者の関係に何らかのバイアスが介在した可能性は否定できない。

V. 結 論

加齢に伴い骨格筋量の減少と筋力・身体機能の低下が全身性に進行するサルコペニアは、フレイルや転倒・骨折と密接に関連することから要介護状態に至る要因となり、健康寿命の延伸を目指すうえでも重要な病態である。本研究から、慢性肝炎や肝硬変の治療患者のみならず、一般集団においても肝の線維化の進行が骨格筋量の減少に関連することが明らかになった。また、低栄養や身体不活動の状態にある者に肝機能の低下が併存する場合、骨格筋量の減少のリスクがさらに高くなる可能性も示された。これらは、高齢者における骨格筋量の過度の減少

を抑制するうえで肝機能を正常に維持することの重要性を示唆するもので、サルコペニアやフレイルの予防対策に貢献できる有益な知見となるものと考えられる。

本研究に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- (1) 総務省統計局. 人口推計 (平成 30 年 7 月報), 2014. <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/pdf/201807.pdf> (参照 2018.7.25)
- (2) 今井博久. 2025 問題とは何か: 公衆衛生が直面する問題の諸相. 保健医療科学 2016;65:2-8.
- (3) 荒井秀典. フレイルの意義. 日本老年医学会雑誌 2014;51:497-501.
- (4) 葛谷雅文. サルコペニアの診断・病態・治療. 日本老年医学会雑誌 2015;52:343-349.
- (5) Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of non-alcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. J Gastroenterol 2012;47:586-595.
- (6) Kikuchi M, Horie Y, Ebinuma H, Taniki N, Nakamoto N, Kanai T. Alcoholic liver cirrhosis and significant risk factors for the development of alcohol related hepatocellular carcinoma—Japan, 2012. Jpn J Alcohol & Drug Dependence 2015;50:222-234.
- (7) 西口修平, 日野啓輔, 森屋恭爾, 白木 亮, 平松 憲, 西川浩樹. 日本肝臓学会サルコペニア判定基準作成ワーキンググループ. 肝疾患におけるサルコペニアの判定基準 (第 1 版). 肝臓 2016;57:353-368.
- (8) Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazakai T, Ideta T, Kochi T, et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 2016;46:743-751.
- (9) Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2013;100:1523-1530.
- (10) Kamachi S, Mizuta T, Otsuka T, Nakashita S, Ide Y, Miyoshi A, et al. Sarcopenia is a risk factor for the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment. Hepatol Res 2016;46:201-208.
- (11) Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, Yuikawa M, Okada G, Hamakawa E, et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. Hepatol Res 2013;43:1264-1275.
- (12) 村瀬訓生, 勝村俊仁, 上田千穂子, 井上 茂, 下光輝一. 身体活動量の国際標準化—IPAQ 日本語版の信頼性, 妥当性の評価—. 厚生 の 指 標 2002;49:1-9.
- (13) van der Ploeg HP, Chey T, Korda RJ, Banks E, Bauman A. Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. Arch Intern Med 2012;172:494-500.
- (14) Tanaka N, Miyatani M, Masuo Y, Fukunaga T, Kanehisa H. Applicability of a segmental bioelectrical impedance analysis for predicting the whole body skeletal muscle volume. J Appl Physiol 2007;103:1688-1695.
- (15) Yonei Y, Miwa Y, Hibino S, Takahashi Y, Miyazaki R, Yoshikawa T, et al. Japanese Anthropometric reference data — special emphasis on bioelectrical on bioelectrical impedance analysis of muscle mass. Anti-Ageing Medicine 2008; 5:63-72.
- (16) Miyatani M, Kanehisa H, Masuo Y, Ito M, Fukunaga T. Validity of estimating limb muscle volume by bioelectrical impedance. J Appl Physiol 2001;91:386-394.
- (17) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol 1998;147:755-763.
- (18) Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. Am J Epidemiol 2004;159:413-421.
- (19) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 2014;15:95-101.
- (20) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 2006;43:1317-1325.
- (21) Yang HR, Kim HR, Kim MJ, Ko JS, Seo JK. Noninvasive parameters and hepatic fibrosis scores in children with non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2012;18: 1525-1530.
- (22) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, et al; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Validation of the Fib4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. BMC Gastroenterol 2012;12:2.
- (23) Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ; Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:1104-1112.
- (24) 岡上 武, 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 2015;42:307-312.
- (25) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007;45:846-854.
- (26) Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. Gut 2008;57:1441-1447.
- (27) Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, Kato M, Fukushima H, Shiraki M. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. Biochem Biophys Res Commun 2004;313:405-409.
- (28) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by

- essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E381–387.
- (29) Børsheim E, Bui QU, Tissier S, Kobayashi H, Ferrando AA, Wolfe RR. Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin Nutr* 2008;27:189–195.
- (30) Grossmann M, Hoermann R, Gani L, Chan I, Cheung A, Gow PJ, et al. Low testosterone levels as an independent predictor of mortality in men with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:323–328.
- (31) García PS, Cabbabe A, Kambadur R, Nicholas G, Csete M. Brief-reports: elevated myostatin levels in patients with liver disease: a potential contributor to skeletal muscle wasting. *Anesth Analg* 2010;111:707–709.
- (32) Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012;3:225–237.
- (33) Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4481–4490.
- (34) 駒井さつき, 渡邊 裕, 藤原佳典, 金 憲経, 枝広あや子, 河合 恒, 他. 日本の地域在住高齢者における栄養状態とサルコペニア重症度の関連性の検討 BMI, Alb, 体重減少の有無との関連. *日本老年医学会雑誌* 2016;53:387–395.
- (35) Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. *Intern Med* 2016;55:863–870.
- (36) Shih R, Wang Z, Heo M, Wang W, Heymsfield SB. Lower limb skeletal muscle mass: development of dual-energy X-ray absorptiometry prediction model. *J Appl Physiol* 2000;89:1380–1386.