

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

分担研究報告書

エビデンスレベルに基づく論文の収集と解析
非肥満者の代謝性異常の定義とスクリーニング検査、
動脈硬化疾患罹患ならびに死亡リスクについて

研究分担者 葛谷 雅文
名古屋大学未来社会創造機構教授
名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学教授

研究要旨 非肥満者の代謝異常改善に関するガイドラインを策定するため、Minds「診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠し、スコープを作成し6つの重要課題を設定した。重要課題のうち、「非肥満者の代謝性異常の定義とスクリーニングのための検査」、「非肥満者の代謝性異常による動脈硬化性疾患罹患、死亡リスク」のふたつの重要課題について担当した。昨年度は非肥満者の代謝異常に関する共通のキーワードと各課題のキーワードを組み合わせる検査式を作成し、MEDLINE、Cochrane data base、医学中央雑誌から文献の検索を行った。アブストラクトから採択する1次スクリーニングに引き続き、今年度は文献フルテキストを精読する2次スクリーニングを経てエビデンスの検討を行い、ステートメントの作成などを行った。

A. 研究目的

非肥満者の代謝異常改善に関するガイドラインを策定するため、国内外の論文から、非肥満者の代謝異常の予防やリスク要因に関する文献を広く収集し、評価指標等の信頼性・妥当性、介入の効果等のエビデンスレベル、推奨グレード、コンセンサスレベルを含むリストを作成することを目的とした。

本研究では、分担研究として重要課題
1 「非肥満者の代謝性異常の定義とスク

リーニングのための検査」及び重要課題
3 「非肥満者の代謝性異常による動脈硬化性疾患罹患、死亡リスク」についての検討を担当した。

B. 研究方法

Minds「診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠し作業を行った。昨年度報告したように、キーワードに基づいて検索式を作成し、MEDLINE、Cochrane data base、医学中央雑誌の検索を行った。

検索対象期間は すべてのデータベースについて1995年1月1日～2015年11月30日、ただし The Cochrane Library は、2015 issue 4 までとした。

重要課題1ならびに重要課題3に関して検索式より抽出された論文の抄録を基盤とした一次スクリーニング、さらにそれらのフルペーパーを基にさらに二次スクリーニングを実施した。またハンドサーチも必要に応じて実施した。

二次スクリーニングで抽出された論文を基に CQ ごとにエビデンス総体、総体の統合を行い、推奨文の作成を行った。

C . 研究結果

分担した重要課題1「非肥満者の代謝性異常の定義とスクリーニングのための検査」のなかの CQ1:「非肥満の定義とスクリーニングのための検査方法とは？」では、重要課題1:「非肥満者の代謝異常の定義とスクリーニングのための検査」において構築した検索式により、MEDLINE 159 件、Cochrane107 件、医学中央雑誌 173 件が抽出された。CQ1「非肥満の定義とスクリーニングのための検査方法とは？」に適合する文献はアブストラクトから採択する1次スクリーニング、文献フルテキストを精読する2次スクリーニングを経て22件の文献が見いだされ、ハンドサーチによる1件を加えた23件を参考文献とした。

CQ2「非肥満者の代謝異常の定義とスクリーニングのための検査方法とは？」では前期の抽出された論文より、本 CQ に適合する文献はアブストラクトから採択する1次スクリーニング、文献フルテキ

ストを精読する2次スクリーニングを経て19件の文献が見いだされ、ハンドサーチによる3件を加えた22件を参考文献とした。

CQ1「非肥満の定義とスクリーニングのため検査方法は？」のステートメント:

- 欧米ならびに日本を含むアジア諸国の非肥満の定義には通常、体格指数 (body mass index: BMI) が使用される。
- 非肥満の定義は欧米、日本では異なる。
- 非肥満の定義は欧米、日本を含むアジア諸国ともに BMI<25kg/m² とするのが妥当である。

CQ2「非肥満者の代謝性異常の定義とスクリーニングのための検査」のステートメント

- 代謝異常の判定にはメタボリックシンドロームの診断基準項目(腹囲、血圧、中性脂肪、HDL コレステロール、空腹時血糖値、または治療中)を用いることが一般的である。
- それ以外にはインスリン抵抗性の指標であるインスリン抵抗性指数・HOMA-IR (Homeostasis model assessment-Insulin Resistance) ならびに LDL コレステロール値や HbA1c 値などを使用される場合がある。

重要課題3「非肥満者の代謝異常による動脈硬化性疾患罹患、死亡リスク」

重要課題3において構築した検索式により、MEDLINE 142 件、Cochrane 141 件、医学中央雑誌 96 件が抽出された。CQ6「非肥満者の代謝異常による虚血性

心疾患・脳血管障害への罹患リスクならびに死亡リスクは？」に適合する文献は、アブストラクトから採択する1次スクリーニング、文献フルテキストを精読する2次スクリーニングを経て9件が見いだされ、ハンドサーチによる1件を加えた10件を参考文献とした。さらにCQ7:「非肥満者の代謝異常による全死因死亡リスクは？」に関しては前記のごとく重要課題3で抽出された論文の中で適合する文献は、アブストラクトから採択する1次スクリーニング、文献フルテキストを精読する2次スクリーニングを経て5件が見いだされ、参考文献とした。

CQ6:「非肥満者の代謝異常による虚血性心疾患・脳血管障害への罹患リスクならびに死亡リスクは？」のステートメント:

- 非肥満者においても代謝異常の集積は心疾患、脳血管疾患発症のリスクであるとの報告がある。
- 非肥満者においても代謝異常の集積は心血管死(脳血管死、心疾患死)のリスクである。

CQ7:「非肥満者の代謝異常による全死因死亡リスクは？」のステートメント:

- 非肥満者の代謝異常の集積が全死亡のリスクであるかどうかは明確でない。
- 肥満の有無とは別に脂肪蓄積の分布が死亡リスクに関連している可能性がある。

D. 考察

非肥満の定義は一般的に体格指数(body mass index: BMI)を基準として

設定されている。欧米の多くの報告はBMI 25 kg/m² かつ<30 kg/m² は過栄養、30kg/m² を肥満としているが、日本をはじめアジアの国々ではBMI 25 kg/m² を肥満と定義していることが多い。多くの欧米からの研究、さらにはアジアを含めBMI<25 kg/m² を正常体重(非肥満)と定義することはほぼ一致している。これらの結果より日本人を対象としては非肥満の定義もBMI<25 kg/m² とするのが妥当である。

一方、BMIによる肥満の定義とは別に内臓肥満、腹部肥満を検討している報告も多く存在する。例えば、BMIによる非肥満対象者を内臓肥満の有無により層別化し、代謝異常との関連を検討している報告も存在する。その際、内臓肥満の定義はまちまちで、腹部CTを使用して腹部脂肪面積100 cm² を内臓肥満と定義したり、腹囲(このカットオフは報告者さらには国により様々)、体脂肪を指標とする報告もある。腹囲に関する国内の報告では、男性では日本のメタボリックシンドローム基準に合わせて85cm以上としたり、90cm以上とする報告もある。

非肥満者(<BMI 25 kg/m²)における代謝異常としてもっとも多く検討されているのはメタボリックシンドロームに関連する因子である。多くは身体計測項目を除いた血圧(収縮期血圧130mmHgまたは拡張期血圧85 mmHg)、脂質異常(中性脂肪150 mg/dlまたはHDL-C<40 mg/dl、女性は<50 mg/dlとしている報告もあり)、糖代謝異常耐糖能異常(空腹時血糖<110 mg/dl(または<100 mg/dl)、随時血糖140 mg/dl)、または

これらに対する薬物療法を受けている対象者を指標にしていることが多い。研究によっては腹囲（各診断基準により相違あり）を組み込んだメタボリックシンドロームの存在自体を代謝異常としているものも存在する。

それ以外にはインスリン抵抗性の指標であるインスリン抵抗性指数・HOMA-IR（Homeostasis model assessment-Insulin Resistance, 高感度 CRP、LDL コレステロール値、HbA1c を用いている場合もあるがまれである。また代謝マーカーとは別に身体計測値を使用し、体脂肪率を評価して normal weight obesity（正常体重肥満；男性：>25%、女性：>35%）とする報告もある。

日本からの報告では非肥満（< BMI 25kg/m²）においても、代謝異常の集積（血圧、脂質代謝異常（特に中性脂肪、HDL コレステロール）、糖代謝異常・耐糖能異常）は心血管死のリスクとする報告が複数存在する。ただ死亡リスクをアウトカムにするものが多く、疾病発症のリスクを報告するものは限られている。

海外からの報告でも非肥満者で上記のリスク集積は虚血性心疾患、脳血管疾患発症のリスク、さらには心血管死のリスクの上昇が報告されている。腹囲、血圧、脂質代謝異常（中性脂肪、HDL コレステロール）、糖代謝異常耐糖能異常が3つ以上の集積で診断されるメタボリックシンドロームの存在は非肥満者であっても冠動脈造影検査で50%以上の狭窄率を持つリスクが有意に高く、さらには心不全発症のリスクであるとの報告がある。また、非肥満（< BMI 25kg/m²）でイン

スリン抵抗性（HOMA-IR > 2.5）が存在すると心血管死のリスクになるとの報告がある。

一方、代謝リスクではなく体脂肪率で評価した報告もあり、非肥満（< BMI 25 kg/m²）かつ体脂肪率（バイオインピーダンス法で測定）で > 25%（男）、> 35%（女）ではそれ以下に比較して、心血管死が上昇するとの報告がある

国内外より、非肥満（< BMI 25 kg/m²）でメタボリックシンドロームの診断項目のうち、腹囲を除く診断項目の集積は全死亡のリスクであることが報告されている。

一方で、非肥満（< BMI 25 kg/m²）でインスリン抵抗性が存在すると（HOMA-IR > 2.5）心血管死のリスクではあるものの、全死亡のリスクではないとの報告がある。また非肥満（< BMI 25 kg/m²）かつ体脂肪率（バイオインピーダンス法で測定）で > 25%（男）、> 35%（女）で分けた場合、体脂肪率の高値は心血管死のリスクにはなるものの、全死亡のリスクではないという報告がある。

脂肪の蓄積場所により全死亡リスクが異なり、男性では大腿の筋肉内の脂肪量が、また女性では内臓脂肪量が BMI とは無関係に全死亡リスクを有意に上げ、逆に皮下脂肪量は死亡リスクを軽減するとの報告がある。

E . 結論

重要課題 1 : 「非肥満者の代謝異常の定義とスクリーニングのための検査」

CQ 1 「非肥満の定義とスクリーニングのための検査方法は？」、CQ 2 「非肥満者の

代謝異常の定義とスクリーニングのための検査方法は？」の結論は、

- 欧米ならびに日本を含むアジア諸国の非肥満の定義には通常、体格指数 (body mass index: BMI) が使用される。
- 非肥満の定義は欧米、日本では異なる。
- 非肥満の定義は欧米、日本を含むアジア諸国ともに BMI<25kg/m² とするのが妥当である。
- 代謝異常の判定にはメタボリックシンドロームの診断基準項目(腹囲、血圧、中性脂肪、HDL コレステロール、空腹時血糖値、または治療中)を用いることが一般的である。
- それ以外にはインスリン抵抗性の指標であるインスリン抵抗性指数・HOMA-IR (Homeostasis model assessment-Insulin Resistance) ならびに LDL コレステロール値や HbA1c 値などを使用される場合がある。

重要課題 3 : 「非肥満者の代謝異常による動脈硬化性疾患罹患、死亡リスク」、CQ 6

「非肥満者の代謝異常による虚血性心疾患・脳血管障害への罹患リスクならびに死亡リスクは?」、CQ 7 「非肥満者の代謝異常による全死因死亡リスクは?」の結論は

- 非肥満者においても代謝異常の集積は心疾患、脳血管疾患発症のリスクであるとの報告がある。
- 非肥満者においても代謝異常の集積は心血管死(脳血管死、心疾患死)のリスクである。

- 非肥満者の代謝異常の集積が全死亡のリスクであるかどうかは明確でない。
- 肥満の有無とは別に脂肪蓄積の分布が死亡リスクに関連している可能性がある。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) 梅垣 宏行、葛谷 雅文. 特集 高齢者における糖尿病治療 Update 高齢者糖尿病の食事療法. 最新医学、72(1): 79-83, 2017.

2) 葛谷 雅文. 差分解説 老年科 高齢者における栄養の考え方のギアチェンジ: メタボとフレイル予防の視点から. 日本医事新報、4834号: 53, 2016.

3) 葛谷 雅文. 特集 過栄養と低栄養から読み解く高齢者の栄養管理 3. 高齢者における栄養管理 ギアチェンジの考え方. 日本医事新報、4797号: 41-7, 2016.

4) Umegaki H, Asai A, Kanda S, Maeda K, Shimojima T, Nomura H, Kuzuya M. Factors associated with unexpected admissions and mortality among low-functioning older patients receiving home medical care. Geriatr Gerontol Int. 2017, in press.

5) Matsushita E, Okada K, Ito Y,

Satake S, Shiraishi N, Hirose T, Kuzuya M. Characteristics of Physical Prefrailty among Japanese Healthy Elderly. *Geriatr Gerontol Int.* 2017, in press.

6) Inoue A, Cheng XW, Huang Z, Hu L, Kikuchi R, Jiang H, Piao L, Sasaki T, Itakura K, Wu H, Zhao G, Lei Y, Yang G, Li X, Sato K, Koike T, Kuzuya M. Exercise restores muscle stem cell mobilization and regenerative capacity and muscle metabolic alterations via adiponectin/AdipoR1 activation in SAMP10 mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017, in press.

7) Fujisawa C, Umegaki H, Okamoto K, Nakashima H, Kuzuya M, Toba K, Sakurai T. Physical Function Differences Between the Stages From Normal Cognition to Moderate Alzheimer Disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Apr; 18(4): 368.e9-368.e15.

8) Kamitani H, Umegaki H, Okamoto K, Kanda S, Asai A, Maeda K, Nomura H, Shimojima T, Suzuki Y, Ohshima H, Kuzuya M. Development and validation of a new quality of life scale for patients receiving home-based medical care: The Observational Study of Nagoya Elderly with Home Medical Care. *Geriatr Gerontol Int.* 2017 Mar; 17(3): 440-8.

9) Ogama N, Sakurai T, Nakai T, Niida S, Saji N, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Impact of frontal white matter hyperintensity on instrumental activities of daily living in elderly women with Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One.* 2017 Mar; 12(3): e0172484.

10) Higashiguchi T, Arai H, Claytor LH, Kuzuya M, Kotani J, Lee SD, Michel JP, Nogami T, Peng N. Taking action against malnutrition in Asian healthcare settings: an initiative of a Northeast Asia Study Group. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017 Mar; 26(2): 202-11.

11) Furukawa K, Tomita N, Uematsu D, Okahara K, Shimada H, Ikeda M, Matsui T, Kozaki K, Fujii M, Ogawa T, Umegaki H, Urakami K, Nomura H, Kobayashi N, Nakanishi A, Washimi Y, Yonezawa H, Takahashi S, Kubota M, Wakutani Y, Ito D, Sasaki T, Matsubara E, Une K, Ishiki A, Yahagi Y, Shoji M, Sato H, Terayama Y, Kuzuya M, Araki N, Kodama M, Yamaguchi T, Arai H. Randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial of Yokukansan for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2017 Feb; 17(2): 211-8.

12) Nonogaki Z, Umegaki H, Makino T, Suzuki Y, Kuzuya M. Relationship

between cardiac autonomic function and cognitive function in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2017 Jan; 17(1): 92-8.

13) Yanagawa M, Umegaki H, Makino T, Nakashima H, Kuzuya M. Neuropsychological differences in Alzheimer's disease patients with or without type 2 diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int.* 2016 Nov; 16(11): 1232-5.

14) Wu H, Cheng XW, Hu L, Takeshita K, Hu C, Du Q, Li X, Zhu E, Huang Z, Yisireyili M, Zhao G, Piao L, Inoue A, Jiang H, Lei Y, Zhang X, Liu S, Dai Q, Kuzuya M, Shi GP, Murohara T. Cathepsin S Activity Controls Injury-Related Vascular Repair in Mice via the TLR2-Mediated p38MAPK and PI3K-Akt/p-HDAC6 Signaling Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 Aug; 36(8): 1549-57.

15) 大塚 理加, 齋藤 京子, 葛谷 雅文, 前田 佳予子, 太田 秀樹, 新田 國夫, 大石 善也, 大澤 光司, 佐藤 美穂子, 木村 隆次, 三浦 久幸. 在宅療養高齢者の栄養状態・摂食状況について. *日本在宅栄養管理学会誌*, 2016.5; 3(1): 3-11.

16) Umegaki H, Asai A, Kanda S, Maeda K, Shimojima T, Nomura H, Kuzuya M. Risk Factors for the Discontinuation of Home Medical Care

among Low-functioning Older Patients. *J Nutr Health Aging.* 2016 Apr; 20(4): 453-7.

2 . 学会発表

1) 葛谷 雅文. 認定医制度講演会「フレイル・サルコペニア、その対策と食事（栄養）」. 第 29 回日本老年麻酔学会 津 2017 年 2 月 12 日

2) 葛谷 雅文. サルコペニア・フレイルの後期高齢者の肥満に体重減少は必要か. 特別シンポジウム「サルコペニア・フレイル対策と栄養」. 第 20 回日本病態栄養学会年次学術集会 京都 2017 年 1 月 13 日

3) Ina K, Hayashi T, Kuzuya M. The importance of HDL Cholesterol Levels in Diabetic Individuals. 第 12 回欧州老年医学会議 リスボン 2016 年 10 月 6 日

4) 夏目 有紀枝, 吉子 彰人, 梅垣 宏行, 吉田 安子, 牧野 多恵子, 成 憲武, 石田 浩司, 秋間 広, 片山 敬章, 小池 晃彦, 葛谷 雅文, 押田 芳治. 高齢者における体力と内臓脂肪との関係 . 第 71 回日本体力医学会大会 岩手 2016 年 9 月 25 日

5) 服部 孝二, 渡邊 一久, 梅垣 宏行, 葛谷 雅文. 当科入院患者における高齢者糖尿病の投薬下血糖コントロールの現状. 第 27 回日本老年医学会東海地方会 名古屋 2016 年 9 月 17 日

6) 伊奈 孝一郎, 林 登志雄, 横手 幸太郎, 竹本 稔, 荒木 厚, 渡邊 裕司, 大類 孝, 葛谷 雅文. 糖尿病合併心血管病危険因子 IIb 型脂質異常症の年代別解析.
第 58 回日本老年医学会学術集会 金沢
2016 年 6 月 9 日

7) 服部 孝二, 林 登志雄, 伊奈 孝一郎, 野田 光彦, 横手 幸太郎, 竹本 稔, 能登 洋, 荒木 厚, 葛谷 雅文. 糖尿病血管合併症発症に対するインスリン治療と血圧の関与について. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会 京都 2016 年 5 月 19 日

8) 70. Ina K , Hayashi T , Kuzuya M. The importance of HDL Cholesterol Levels in Diabetic Individuals : 9.2-Year Survey of Cardiovascular Events. 84th European Atherosclerosis Society Congress インスブルック 2016 年 5 月 29 日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他