

氏 名	宋 倉 佳 名 子
(ふ り が な)	(し し く ら か な こ)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 26 年 7 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 名	Association between skeletal muscle mass and insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病患者における筋肉量とインスリン分泌 能との関連)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 石 坂 信 和 教授 玉 置 淳 子 教授 樋 口 和 秀

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景と目的》

糖尿病人口は世界的に増加の一途をたどり、日本の糖尿病人口は 2012 年度には 710 万人まで増加している。このため、糖尿病の発症予防や治療は重要な課題の一つとなっている。一方、加齢による筋肉量の減少はサルコペニアと呼ばれ、身体機能障害のリスクの上昇や生活の質の低下と関連することが明らかになりつつあり、世界的な人口の高齢化を認める現代社会において重要な問題となっている。

近年、国内外においてサルコペニアと糖尿病との研究が行われている。米国での 3 年間のコホート研究では、糖尿病をもつ高齢者は筋肉量および筋肉の質が低下しやすいと報告されている。さらに、米国全国健康・栄養調査において、サルコペニアはインスリン抵抗性や HbA1c の上昇と関連すると報告されている。一方、日本人女性を対象とした研究では、

サルコペニアとメタボリックシンドロームを併存する者は、HbA1cの上昇を来し、心血管疾患のリスク上昇につながると報告されている。しかし、日本人糖尿病患者において、筋肉量と関連する因子を検討した報告はない。そこで、本研究では、日本人糖尿病患者における筋肉量と糖尿病指標との関連性を検討することを目的とした。

《対 象》

2011年5月から2013年7月までに大阪医科大学附属病院に2型糖尿病の加療目的にて入院し、①GAD抗体陽性、②胃切除後、③ペースメーカーや植込み型細動除去器挿入、④ステロイド内服、⑤腎不全、⑥カヘキシア、の例を除外し、本研究に同意の得られた138名(男性86名/女性52名)を対象とした。治療背景の内訳は、投薬なし13名(9.4%)、経口血糖降下剤58名(42%)、インスリン32名(23.2%)、経口血糖降下剤とインスリンの併用35名(25.4%)であった。

《方 法》

バイオインピーダンス法に基づくマルチ周波数体組成計 MC-190 (タニタ社) を用いて四肢筋肉量(AMM, appendicular muscle mass)を測定し、補正筋肉量(SMI, skeletal muscle index)はAMMを体重で除した値を用いた。糖尿病指標として、空腹時血糖、HbA1c、膵β細胞機能の指標としてグルカゴン負荷6分後の血中Cペプチド値(stimulated CPR, C-peptide immunoreactivity)を用いた。

《結 果》

対象者の臨床背景では、身長、体重、AMM、SMIは男性で有意に高値を示した。空腹時血糖とHbA1cの平均値はそれぞれ、男性177mg/dl、9.9%、女性177mg/dl、9.9%であった。Stimulated CPRは男性で女性に比し有意に高値であった。また、男性女性ともに、65歳未満の患者におけるStimulated CPRは65歳以上の患者に比べ有意に高値であった。さらに、男女ともに、AMMと年齢の間に有意な負の相関が認められた。

筋肉量と糖尿病関連指標との関連解析においては、空腹時血糖、HbA1c とともに、SMI との関連は認められなかった。しかし、65 歳未満では、SMI と log stimulated CPR の間に有意な負の相関が認められた(男性 $r = -0.40$, $p < 0.05$, 女性 $r = -0.40$, $p < 0.05$)。一方、65 歳以上では、男性女性ともに、SMI と log stimulated CPR との間に有意な相関は認められなかった。全対象集団を用いた重回帰分析にて、log stimulated CPR は SMI、性、年齢と有意な関連が認められた。

《考 察》

本研究の結果、65 歳未満の糖尿病患者では、SMI は stimulated CPR と有意な負の相関が認められたことより、筋肉量の低下は内因性インスリン分泌の増加と関連することが示唆された。

本研究では、空腹時血糖や HbA1c は筋肉量との関連性を認めなかった。日本人を対象とした先行研究では、サルコペニアを有する男性の HbA1c は、サルコペニアのない男性より高値であると報告されている。本研究における対象者が糖尿病患者であることから、血糖コントロールの悪化が筋肉量に影響を及ぼす可能性も考えられ、今後、糖尿病の様々な臨床段階における筋肉量を検討することが必要であると考えられる。

2 型糖尿病の特徴は、インスリン抵抗性の悪化と膵 β 細胞機能の低下である。インスリン抵抗性と筋肉量との関連については、筋肉量の増加がインスリン抵抗性の改善と関連するとの報告が米国からなされている。一方、筋肉量と膵 β 細胞機能との関連についての研究は、本報告が初めてである。特に 65 歳未満の糖尿病患者において、筋肉量と stimulated CPR との間には負の相関関係を認めていることより、筋肉量の増加がインスリン抵抗性を改善し、インスリンの過分泌を抑制して膵 β 細胞の負担を軽減していることが推察される。

《結 論》

本研究により、65 歳未満の日本人 2 型糖尿病患者において、筋肉量とインスリン分泌能の間に負の相関関係を認めることが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

糖尿病人口の増加や世界人口の高齢化は、日本だけでなく世界において重要な問題となっている。近年、国内外においてサルコペニアと糖尿病に関する研究が行われているが、筋肉量は人種により異なり、未だ日本人糖尿病患者における筋肉量と関連する因子を検討した報告はない。そこで申請者は、2 型糖尿病患者を対象として、筋肉量と関連する糖尿病指標を検討した。筋肉量は、バイオインピーダンス法により四肢筋肉量(AMM)を測定し、AMM を体重で除した補正筋肉量(SMI)を用いた。糖尿病に関しては、空腹時血糖、HbA1c、膵 β 細胞機能の指標としてグルカゴン負荷 6 分後の血中 C ペプチド値(stimulated CPR)を用いた。

その結果、男性女性ともに 65 歳未満では、SMI と log stimulated CPR の間に有意な負の相関が認められた(男性 $r = -0.40$, $p < 0.05$, 女性 $r = -0.40$, $p < 0.05$)。一方、65 歳以上では男性女性ともに、SMI と log stimulated CPR の間に有意な相関は認められなかった。

以上の結果、65 歳以下の糖尿病患者において、筋肉量と stimulated CPR との間には負の相関関係が認められ、筋肉量の多い糖尿病患者では、インスリン抵抗性の増悪が軽減し、膵 β 細胞の負担が軽減されている可能性が示唆された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Endocrine Journal 61(3): 281-287, 2014