

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：34452

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10801

研究課題名(和文)サルコペニア合併高齢者糖尿病に対する運動強度別介入が骨格筋指標に与える影響の解明

研究課題名(英文)The Effect of Exercise Intensity-Based Interventions on Skeletal Muscle Indexes in Older Adults Diabetes Mellitus Complicated by Sarcopenia

研究代表者

井坂 昌明(Isaka, Masaaki)

大阪行岡医療大学・医療学部・講師

研究者番号：70735505

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：サルコペニアが高齢糖尿病患者で多いことから、サルコペニア構成要素における運動強度別の効果を検証するため、超音波エコーを用いた骨格筋評価法を検討した。その結果、下腿筋のなかでも前脛骨筋の超音波エコーを用いた筋厚および筋輝度評価が、サルコペニア判別のための簡便な評価法として有用である可能性があることを示した。現在は、治療介入の効果判定や遠隔期予後予測が可能となるかを明らかにすることを検討している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サルコペニア合併高齢糖尿病患者に対して運動強度が血糖改善とともに骨格筋の筋量や筋質の改善が得られるかについては不明である。本研究により、これらを同時に評価できる方法のみならず高齢糖尿病患者に対する新たな運動療法を明確化することができる。本研究結果において、超音波エコーを用いた骨格筋評価法がサルコペニアに対して予測可能であること、簡便なアプローチ法として有用であることを示した。これらの結果は実臨床における評価法の確立に向け期待される。

研究成果の概要(英文)：Sarcopenia is common in older adult diabetic patients. Therefore, we investigated a skeletal muscle evaluation method in them using ultrasonography to verify the effect of different exercise intensities on the sarcopenia component. The result of the experiment is that the muscle thickness and echo intensity evaluation of the tibialis anterior muscle among the lower leg muscles using ultrasonography can be useful as a simple evaluation method for sarcopenia discrimination. We are currently investigating the effectiveness of therapeutic intervention and predicting distant prognosis.

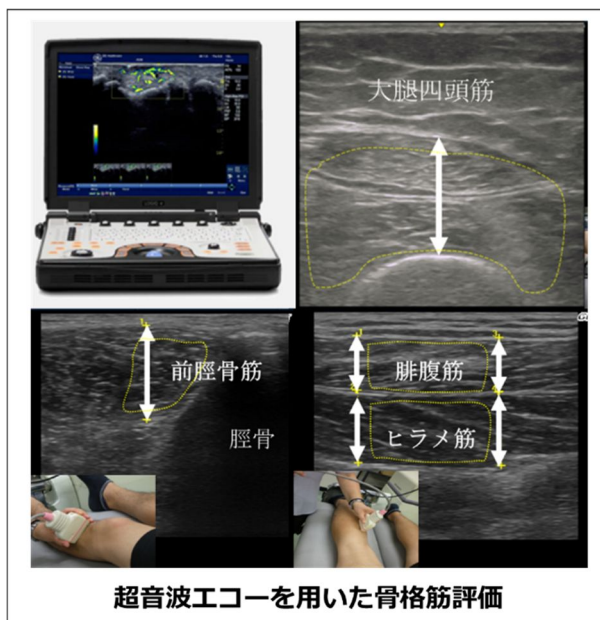
研究分野：リハビリテーション科学関連

キーワード：サルコペニア フレイル 2型糖尿病 骨格筋エコー 運動強度 介入効果 遠隔期予後予測 高齢者

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた現在、高齢者の糖尿病は増加の一途を辿り、21世紀の最も一般的な疾患の一つであり、いまや国民病の域にまで達している。進行すると網膜症・腎症・神経障害などの合併症を引き起こし、心血管疾患の発症・進展を促進する。これらは日常生活活動(ADL)のみならず生活の質(QOL)を著しく低下させる重大な問題となっている。一方、骨格筋量および筋力が低下するサルコペニアが高齢者の予後規定因子のひとつとして注目されている。骨格筋は体内で最大のインスリン感受性組織であるが、筋量が低下するとインスリン感受性の低下を介して糖尿病が悪化し、炎症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能障害、筋内脂肪蓄積などにより、さらに筋量や筋質が低下するという悪循環を形成するが、その結果日常生活活動の低下、合併症や予後の悪化に影響すると考えられている。また高齢者糖尿病における血糖コントロールとサルコペニアは関連しており、糖尿病合併症の悪化にも関連していることが知られている。そのため、サルコペニアの骨格筋特性を把握することは、治療介入の方針決定や効果判定、予後予測に関わる至要な指標となり、ひいては早期発見や予防的介入の評価指標としても期待される。サルコペニアを有する高齢者に対する運動療法や栄養指導が、骨格筋量の減少抑制、身体機能向上、インスリン抵抗性や血糖値改善などの介入効果を示し、特にレジスタンストレーニングとアミノ酸補充の効果が報告されている。一方、高齢糖尿病患者に対する食後の運動が強度依存性に食後血糖やインスリン分泌を抑制することが報告されているが、骨格筋に対する影響は検討されておらず、サルコペニア指標を改善するための最適な運動強度を検討する意義は大きい。

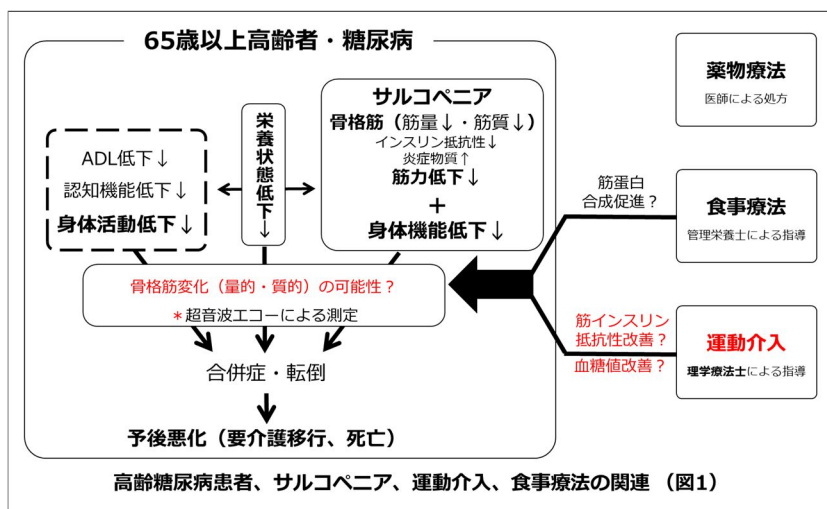
しかし、前述の内容を高齢糖尿病患者に対して迅速かつ円滑に遂行するためには、負担が少なくかつ正確性と簡便性を併せもつ評価方法が必要である。これらを解決する方法として、超音波エコーを用いた骨格筋評価法が注目されている(右図)。



超音波エコーを用いた骨格筋評価

超音波エコーを用いた骨格筋評価において、高齢者では若年者よりも筋厚が減少しており、かつ高輝度を呈することが知られている。この筋輝度の上昇は、筋実質の減少と筋内脂肪の増加を反映するとともに、身体機能とも関連していることが報告されている。我々も超音波エコーを用いた筋厚や筋輝度を用いてサルコペニア指標との関連を報告してきた(2018日本サルコペニアフレイル学会など)。筋内脂肪蓄積はインスリン抵抗性や骨格筋ミトコンドリア機能と関連するなどの検討も多く存在することから、サルコペニア合併高齢糖尿病患者における有用な骨格筋評価法として、超音波エコーに対する期待が大きい。以上から、サルコペニアの主要な要素である骨格筋を詳細に評価することは、高齢糖尿病患者に対する有効な運動プログラムの指導や進行状況に応じた適時な修正のみならず、治療介入の方針決定や介入時期、ひいては早期発見や予防的介入も可能となることが考えられる。

我々は、高齢者において確実に増加しているサルコペニア合併糖尿病患者に対して運動強度が血糖改善とともに骨格筋の筋量や筋質の改善が得られるかについては不明であり、これらを同時に評価できる方法の確立を目的とした研究を計画した(図1)。



高齢糖尿病患者、サルコペニア、運動介入、食事療法の関連 (図1)

2. 研究の目的

(1)サルコペニア合併高齢糖尿病患者を対象に、サルコペニア指標における運動強度別の効果を検討するため、超音波エコーを用いた詳細な骨格筋評価法を応用すること。

(2)さらにその評価法により治療介入の効果判定や遠隔期予後予測が可能となるかを明らかにすること。

3. 研究の方法

以下の研究計画を図2に示す。

(1)入院または外来通院中で自力歩行可能な65歳以上かつ糖尿病と診断された者に対し、本研究の参加に関し、本人から同意が得られるものを選択基準とした(A.)。研究分担者である医師が、対象者の選出、説明と同意、血液検査の依頼、1年後までの対象者受診日を決定する。

(2)本研究への同意が得られた後、(B.)問診(高齢者総合機能評価、転倒歴や合併症、社会的支援の有無など)。

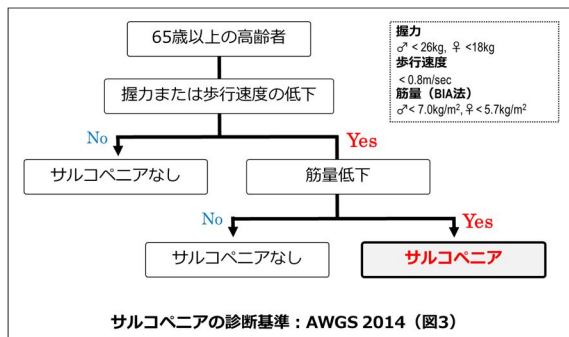
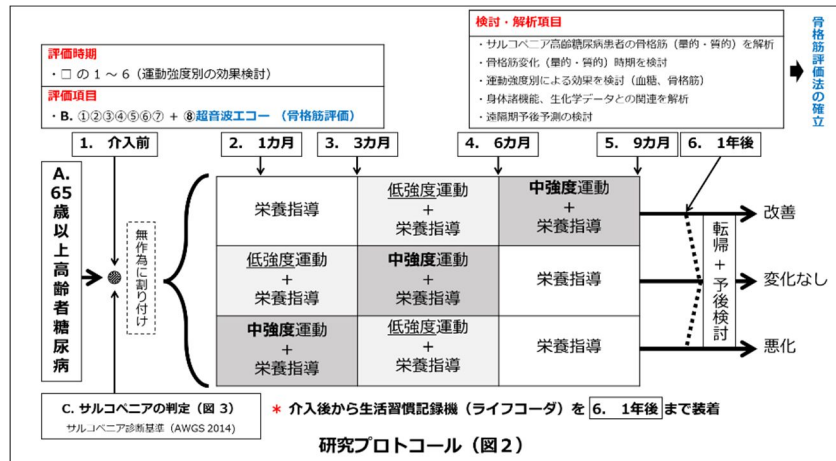
(B.)身体測定(身長、体重、上下肢および腹囲周径)(B.)身体組成、(B.)握力、膝伸展筋力、(B.)片脚立ち時間、重心動揺検査、(B.)歩行速度、(B.)血液検査(通常の検査に加え、糖尿病関連指標(FBS、HbA1c、

1.5-AG他)外注検査にて高感度CRP、TNF- α 、IL-6)(B.)超音波エコーを用いて、横隔膜、腹筋群、大腿四頭筋、下腿筋(前脛骨筋、腓腹筋、ヒラメ筋)の筋厚、筋輝度(NIH Image Jソフトを用いて解析)の評価を実施する。

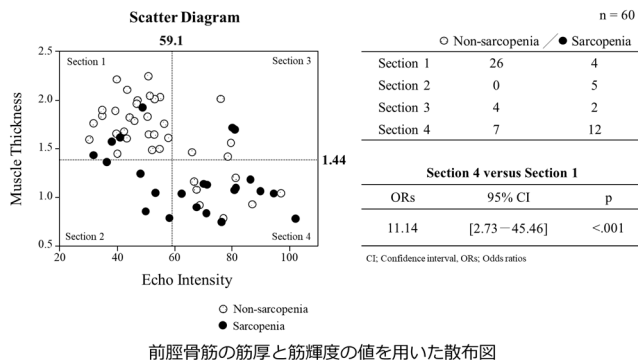
各評価(B.)は、介入前検査の終了後、Asian Working Group for Sarcopenia(AWGS)によるサルコペニア診断基準(図3)を用いて、サルコペニアの有無を確認後、中強度運動と栄養指導、低強度運動と栄養指導、栄養指導のみを無作為に分けて、3カ月ごとのクロスオーバー比較試験を行う。運動強度は、15分×3回の歩行を低強度運動(3Mets)、低強度運動に15分間のレジスタンス運動を中強度運動(6Mets)として、食後45分以降の同一条件下で実施する。栄養指導は、適正エネルギー量/日を標準体重(kg)=身長(m)×身長(m)×22と標準体重(kg)×(高強度40kcal、低強度25kcal)から算出し、内訳を炭水化物50~60%、たんぱく質20%以下、残りを脂質、別に食物繊維を20g/日以上とし、管理栄養士が指導する。介入時に、上述の運動および栄養指導内容が記載されたパンフレットを渡し、本人に記録させる。また、生活習慣記録機ライフコーダを装着し、運動の実施状況を確認する。その後、検討・解析項目を実施する。

4. 研究成果

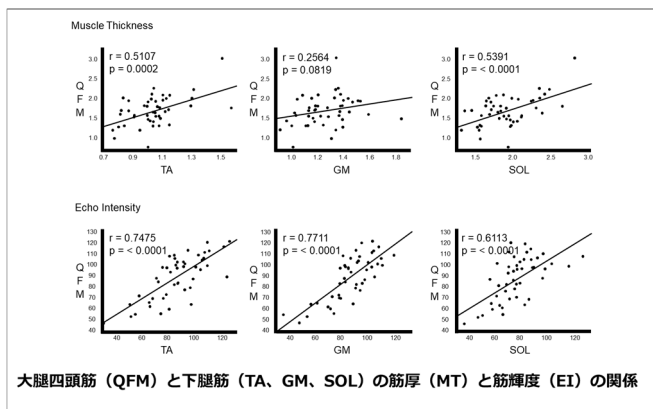
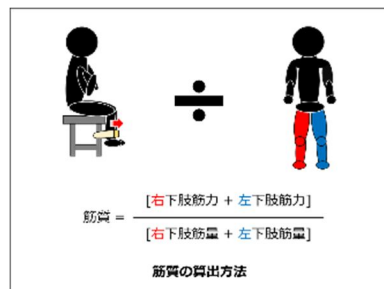
(1)については、2018年10月に「フレイル高齢糖尿病患者に対する運動強度別介入が骨格筋指標に与える影響の解明」として承認された臨床研究を開始した。そのなかで、サルコペニア指標における運動強度別の効果を検討する前段階として、超音波エコーを用いた詳細な骨格筋評価法を確立するため、高齢者におけるサルコペニア判別のための下腿筋を用いた超音波エコーによる新たな評価法を検討した。対象は、65歳以上の男性60名、下腿筋の超音波エコーにより筋厚(MT)および筋輝度(EI)を測定し、身体機能とサルコペニア指標を検討した。下腿筋の超音波エコーにより測定したMT値とEI値から四肢骨格筋量指数(ASMI)と握力の低値を予測するため、受信者動作特性曲線(ROC)を用いて分析し、カットオフ値を算出した。カットオフ値未満のMTと以上のEIを独立変数、サルコペニア診断基準を従属変数、年齢、体格指数(BMI)、下腿周囲長、糖尿病の有無、スタチン服用の有無を調整変数としてロジスティック回帰分析を実施した。前脛骨筋(TA)のMTとEIおよびMTとEIの組み合わせ、腓腹筋(GM)のEI、ヒラメ筋(SOL)のMTとEIの組み合わせは、サルコペニア診断基準と関連していた。とくにTAのMTと



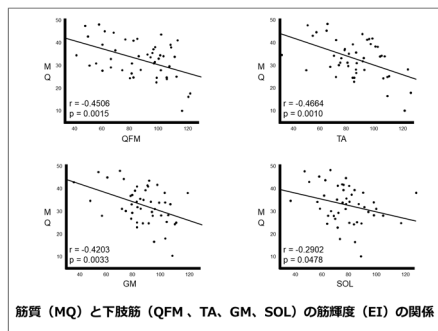
EI の組み合わせは、サルコペニア判別に関して予測可能であることを示した(右図)。この結果は、超音波エコーを用いた下腿筋の骨格筋評価がサルコペニア検出のための簡便なアプローチとして有用であることを明らかにした(Isaka M, Sugimoto K, et al: The Usefulness of an Alternative Diagnostic Method for Sarcopenia Using Thickness and Echo Intensity of Lower Leg Muscles in Older Males. J Am Med Dir Assoc 20:1185, e1-1185. e8, 2019.)



前述の成果から、超音波エコーを用いた新たな骨格筋評価法を検討した。European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) および Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) において、単位筋肉量当たりの筋力で示される筋質 (MQ) は(右図)、サルコペニアの予後予測や治療効果判定に役立つことが期待されている。また、現在の超音波エコーによる骨格筋評価において主に大腿四頭筋 (QFM) が用いられている。そこで、下腿筋である前脛骨筋 (TA)、腓腹筋 (GM)、ヒラメ筋 (SOL) と QFM による超音波エコーの骨格筋評価 (筋厚: MT、筋輝度: EI) を用いてサルコペニア構成要素および MQ との関係を検討した。対象は高齢者 47 名とした。身体機能は、四肢骨格筋量指数 (ASMI)、握力、歩行速度、下肢筋力を測定した。QFM、TA、SOL の MT は ASMI、握力、下肢筋力と、QFM の MT のみ歩行速度と関連した。一方、QFM、TA、GM の EI は握力と、QFM、TA、GM、SOL の EI は下肢筋力と関連した。MQ は握力、下肢筋力と関連していた。TA と SOL の MT と EI は QFM と関係し、GM は EI のみ QFM と関係していた(右上図)。超音波エコー評価における筋の質的要素である EI は、すべての下腿筋 (QFM、TA、GM および SOL) において MQ と有意な負の関係を認めた(右下図)。また重回帰分析において、TA と QFM の EI は筋質の独立した因子として抽出された (TA: =0.35, p=0.0358; QFM: =0.30, p=0.0327)。下腿筋の超音波エコー評価のなかでも TA は、QFM と同等以上のサルコペニア構成要素および MQ との関連性を示し、TA を用いた超音波エコーの有用性を確立させた (Masaaki Isaka, Ken Sugimoto, et al. The utility of the ultrasonographic assessment of the lower leg muscles to evaluate sarcopenia and muscle quality in older adults. JCSM Clinical Reports 2021;6:53-61.)



筋質 (MQ) と下腿筋 (QFM、TA、GM、SOL) の筋輝度 (EI) の関係



また、現在の主なサルコペニア診断に用いられている骨格筋量評価法である二重エネルギーX線吸収測定法 (DXA) または生体インピーダンス分析 (BIA) に対して問題点を挙げ、サルコペニア構成要素と超音波エコーを用いた骨格筋評価との関連性を中心に、その臨床的意義について概説した(サルコペニア診断における骨格筋エコーの臨床的意義 Precision Medicine. 4 巻 462-466, 2021年.)

(2) については、研究実施期間において完遂した症例数は3例で現在2名が継続中であるが、計画していた症例数に到達できずに終了した。報告書には上述した研究の中核となる超音波エコーの有用性に関する成果にとどまった。しかし、本年度中に研究期間中で得られた結果をもとに解析を進め、症例報告など最低限の社会貢献を果たす予定である。未曾有の感染拡大に伴い、研究施設使用の制限をはじめ想定外の事態が生じ研究の進捗に甚大な影響を及ぼした。その影響は回復傾向にあったが、依然として感染拡大前のような状態には至っていない。今後は、研究基盤の再形成を講じ、更なるエビデンス構築を目的にサルコペニア合併高齢糖尿病患者を対象に、運動強度別効果の検討、超音波エコーを用いた骨格筋評価の実臨床応用、その評価法により治療介入の効果判定や遠隔期予後予測が可能となるかを明らかにする研究を継続していく所存である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 井坂昌明	4. 巻 4
2. 論文標題 サルコペニア診断における骨格筋エコーの臨床的意義	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 462-466
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 水野稔基、井坂昌明、服部真子、倉本孝雄	4. 巻 8
2. 論文標題 地域在住要介護認定高齢者における身体機能・身体活動量と睡眠状態の関連	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 大阪行岡医療大学紀要	6. 最初と最後の頁 19-23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Isaka Masaaki, Sugimoto Ken, Fujimoto Taku, Yasunobe Yukiko, Xie Keyu, Onishi Yuri, Yoshida Shino, Takahashi Toshimasa, Kurinami Hitomi, Akasaka Hiroshi, Takeya Yasushi, Yamamoto Koichi, Rakugi Hiromi	4. 巻 6
2. 論文標題 The utility of the ultrasonographic assessment of the lower leg muscles to evaluate sarcopenia and muscle quality in older adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCSM Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 53 ~ 61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/crt2.30	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Isaka Masaaki, Sugimoto Ken, Yasunobe Yukiko, Akasaka Hiroshi, Fujimoto Taku, Kurinami Hitomi, Takeya Yasushi, Yamamoto Koichi, Rakugi Hiromi	4. 巻 20
2. 論文標題 The Usefulness of an Alternative Diagnostic Method for Sarcopenia Using Thickness and Echo Intensity of Lower Leg Muscles in Older Males	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Medical Directors Association	6. 最初と最後の頁 1185.e1 ~ 1185.e8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jamda.2019.01.152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 井坂昌明、井上雅之、神谷光広	4. 巻 12
2. 論文標題 腰部変性後側弯症患者における変形の進行予防を目的とした理学療法介入に関する一考察	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本予防医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 34-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 井坂昌明、杉本 研、赤坂 憲、安延由紀子、謝 可于、藤本 拓、田中 稔、大西友理、吉田紫乃、南 知宏、山本浩一、神出 計、樂木宏実
2. 発表標題 エコーを用いた骨格筋量評価の サルコペニア判別における臨床的意義
3. 学会等名 第8回日本サルコペニア・フレイル学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaaki Isaka, Ken Sugimoto, Taku Fujimoto, Yukiko Yasunobe, Hiroshi Akasaka, Minoru Tanaka, Keyu Xie, Shino Yoshida, Yuri Onishi, Hitomi Kurinami, Yasushi Takeya, Koichi Yamamoto, Hiromi Rakugi
2. 発表標題 The Utility of Ultrasonographic Assesment of Older Adults' Lower leg muscles to evaluate Sarcopenia and Muscle Quality.
3. 学会等名 The 7th Asia-Oceanian Conference of Physical & Rehabilitation Medecine. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井坂 昌明、杉本研、安延由紀子、田中稔、藤本拓、栗波仁美、赤坂憲、謝可于、吉田紫乃、大西友里、竹屋泰、山本浩一、樂木宏実
2. 発表標題 高齢者のサルコペニア、筋質評価における下腿筋エコーの有用性
3. 学会等名 第6回 日本サルコペニア・フレイル学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井坂 昌明、杉本研、藤本拓、栗波仁美、赤坂憲、竹屋泰、山本浩一、樂木宏実
2. 発表標題 高齢者のサルコペニア、筋質評価における下腿筋エコーの有用性
3. 学会等名 第30回 日本老年医学会近畿地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ken Sugimoto, Masaaki Isaka, Taku Fujimoto, Yukiko Yasunobe, Hiroshi Akasaka, Keyu Xie, Shino Yoshida, Yuri Onishi, Hitomi Kurinami, Yasushi Takeya, Koichi Yamamoto, Hiromi Rakugi.
2. 発表標題 THE USEFULNESS OF LOWER LEG MUSCLE ULTRASONOGRAPHY IN THE DETECTION OF SARCOPENIA AND THE EVALUATION OF MUSCLE QUALITY IN OLDER ADULTS.
3. 学会等名 10th International Conference on Frailty, Sarcopenia Research and Geroscience (ICFSR), March 11-13, 2020. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaaki Isaka, Ken Sugimoto, Yukiko Yasunobe, Minoru Tanaka, Taku Hujimoto, Hiroshi Akasaka, Koichi Yamamoto, Hitomi Kurinami, Yasushi Takeya, Hiromi Rakugi.
2. 発表標題 The usefulness of the new index using thickness and echo intensity in a diagnosis of sarcopenia of lower leg muscles
3. 学会等名 4th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井坂 昌明、赤坂憲、杉本研、安延由紀子、田中稔、藤本拓、栗波仁美、樂木宏実
2. 発表標題 通院中の高齢者における過去の運動習慣と筋力の関連
3. 学会等名 第54回 日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井坂 昌明、杉本研、安延由紀子、田中稔、赤坂憲、藤本拓、竹屋泰、山本浩一、樂木宏実
2. 発表標題 骨格筋エコーによる前脛骨筋指標のサルコペニア診断における有用性
3. 学会等名 第5回 日本サルコペニア・フレイル学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井坂昌明, 杉本 研, 安延由紀子, 赤坂 憲, 田中 稔, 藤本 拓, 栗波仁美, 竹屋 泰, 山本浩一, 樂木宏実
2. 発表標題 骨格筋エコーによる新たな下腿筋指標を用いたサルコペニア判定法の有用性
3. 学会等名 第29回 日本老年医学会近畿地方会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	杉本 研 (Sugimoto Ken) (20437403)	大阪大学・医学系研究科・招へい教授 (14401)	
研究 分担者	田中 稔 (Tanaka Minoru) (00735508)	大阪保健医療大学・大阪保健医療大学 保健医療学部・准教授 (34449)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力者	安延 由紀子 (Yasunobe Yukiko)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------