

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17924

研究課題名(和文) 高齢糖尿病患者の疾患性サルコペニア治療を目的とした食事・運動療法の創出

研究課題名(英文) Diet and exercise therapy for the treatment of sarcopenia with diabetes

研究代表者

森 博康 (MORI, Hiroyasu)

徳島大学・先端酵素学研究所(糖尿病)・助教

研究者番号：80611772

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：高齢2型糖尿病患者の食事・運動療法の有用性に関する検討を行った。糖尿病を発症していない一般高齢者(非糖尿病)集団も含め、食事療法群、運動療法群、食事+運動療法群に分けた介入研究を行い、2型糖尿病の病態が食事・運動療法の介入効果に与える違いについて検証を行った。18週間の介入の結果、糖尿病治療を行っていない健康高齢者では食事+運動療法群は各単独介入と比べ四肢の筋肉量や膝伸筋力が有意に増加していた。また、健康高齢者では四肢の筋肉量や膝伸筋力の増加と共に身体的QOLが有意に増加していた。一方、高齢2型糖尿病患者は、一般高齢者と比べ食事+運動療法による四肢筋肉量や膝伸筋力の介入効果が少なかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに高齢糖尿病患者におけるサルコペニア治療を目的とした食事・運動療法に関するエビデンスはほとんどない。高齢糖尿病患者の血糖管理や腎症重症化予防の他、新たにサルコペニア治療を含めた従来の食事・運動療法の有効性を明らかにすることで、我が国の高齢者糖尿病治療に向けた新たなエビデンス創出が期待できる。超高齢者社会の我が国においてサルコペニアや糖尿病治療の併用介入は重要であろう。

研究成果の概要(英文)：We conducted a study on the usefulness of diet and exercise therapy for elderly type 2 diabetics. The results of the 18-week intervention showed that the diet plus exercise therapy group significantly increased limb muscle mass and knee extensor strength compared to each intervention alone in healthy elderly people without diabetes. The results of the 18-week intervention showed that the diet plus exercise group significantly increased limb muscle mass and knee extensor strength compared to each intervention alone. In addition, the physical QOL of the healthy elderly increased significantly along with the increase in limb muscle mass and knee extensor strength. On the other hand, elderly type 2 diabetic patients showed less effect of diet plus exercise therapy on limb muscle mass and knee extensor strength than the general elderly population. As a result, elderly type 2 diabetic patients did not show any improvement in physical QOL by diet plus exercise therapy.

研究分野：栄養学

キーワード：食事療法 運動療法 高齢者 糖尿病 サルコペニア

1. 研究開始当初の背景

我が国では社会の超高齢化に伴い、高齢 2 型糖尿病患者の診療機会が著しく増加している。高齢糖尿病患者の合併症として大血管症や細小血管症だけでなく、サルコペニア、認知症、フレイルなどの老年症候群を合併することは少なくない。我が国の糖尿病治療において、食事・運動療法が薦められ、高齢糖尿病患者の血糖管理や腎症重症化予防に効果を発揮するものである。しかし、これまでに日本糖尿病学会が薦める食事療法および運動療法の介入が高齢糖尿病患者におけるサルコペニア治療の有効性は見出していない。一方、糖尿病治療の進歩と共に、インスリン依存状態の病態である 1 型糖尿病患者も高齢化している。我が国において高齢糖尿病患者のサルコペニアの治療方法を確立する必要がある。研究代表者は、徳島大学病院に通院している 1 型および 2 型糖尿病患者 400 名を対象にサルコペニア該当状況について横断調査を行った。その結果、1 型糖尿病患者は 65 歳以上からサルコペニア合併を高率に認め、2 型糖尿病患者 75 歳以上からサルコペニア合併を高率に認めた。

これまでに地域在住の一般高齢者のサルコペニア合併に身体活動の低値とたんぱく質摂取不足が関与することが報告されている。高齢者のサルコペニア治療を目的とした PROT-AGE スタディ、ESPEN の報告では、日本糖尿病学会が薦める体重あたりのエネルギー量とたんぱく質量は一致している。さらに Morton RW らのレビュー (Br J Sports Med. 2017. in press) によれば、高齢者の筋たんぱく合成量のピークを高めるには 1 食あたりのたんぱく質量を標準体重あたり 0.4g/kg 体重としている (高齢者の筋肉を増やすには 0.4g/kg 体重 × 3 食 = 1 日あたり 1.2g/kg 体重/日で良い)。一方、アメリカスポーツ医学会の報告では、高齢者の筋力を増やすには週 2 回の低・中等強度の筋力トレーニングで良いとされている。筋力低下が顕著に認められる糖尿病患者において、高強度の負荷を用いるのではなく、運動継続しやすい低・中等強度の負荷を用いた筋力トレーニングで良いと考えられる。

2. 研究の目的

本研究ではサルコペニア治療を目的とし、日本糖尿病学会が薦める食事・運動療法の介入が高齢者糖尿病患者の筋肉量や身体機能、QOL 改善に与える影響について、無作為比較化試験で明らかにする。第 1 計画では 2 型糖尿病患者を含めた 65 歳以上の高齢者集団を対象に食事療法群、運動療法群、食事+運動療法群に分けた介入研究、第 2 計画では高齢 1 型糖尿病患者を対象に食事療法群、運動療法群、食事+運動療法群に分けた横断研究または観察コホート研究で検証することにした。

3. 研究の方法

(1) 研究 1

2018 年度は兵庫県内の 65 歳以上の地域在住高齢者 (2 型糖尿病を含む) を対象にアジアのサルコペニア診断基準によるサルコペニア該当者を抽出し、食事療法群 (食事群: 33 名) と運動療法群 (運動群: 34 名) 食事・運動療法の併用群 (食事・運動群: 34 名) に無作為に分けた。このうち 2 型糖尿病治療者は、食事療法群 5 名、運動療法群 5 名、食事・運動療法群: 5 名が含まれている。介入期間中、食事群と食事・運動群は総エネルギー量を 30kcal/kg 体重/日以上かつ、総たんぱく質を 1.2g/g kg 体重/日以上摂取できるように食事管理を行った。また、運動群と食事・運動群は低・中等強度のレジスタンス運動を実践するよう求めた。介入期間は 18 週間とした。介入前後の MNA-SF、四肢骨格筋量指数 (SMI)、握力、歩行速度、膝伸展筋力、身体的・精神的 QOL、転倒リスクを評価項目とした。

食事療法群: 日本糖尿病学会が薦める食事療法 (エネルギー: 標準体重あたり 30kcal/日、たんぱく質: 標準体重あたり 1.0-1.2g/日、炭水化物エネルギー比: 50-60%、ビタミン・ミネラル・食物繊維: 日本人の食事摂取基準を参考とする、食塩: 高血圧があれば 6g 未満/日) を基準にした個別の栄養・食事指導を 18 週間介入する。

運動療法群: セラバンドや自体重を用いた低・中等強度の筋力トレーニングを週 2 回 24 週間介入する。

食事・運動療法群: 日本糖尿病学会が薦める食事療法を基準とした個別の栄養・食事指導とセラバンドや自体重を用いた低・中等強度の筋力トレーニングを週 2 回 18 週間介入する。

(2) 研究 2

2019 年度は 1 型糖尿病患者 177 名を対象にした横断的研究と 76 名を対象にした前向きコホート研究を行った。2019 年度に病態的特徴と身体活動調査、食事調査を行った横断的分析を行い、2020 年度に追跡可能であった 76 症例を対象に骨格筋量や筋力、身体機能の変化を縦断的に分析した。なお、本研究では内因性インスリン分泌の低下が主たる病態である 1 型糖尿病において、血清 IGF - 1 の分泌低下が骨格筋量や筋力低下の要因となることを仮説とした。本研究では 1

型糖尿病の血清 IGF-1 データを収集し、サルコペニアの発症要因として不活動性（3メッツ以上のエネルギー消費量）、低栄養性（総エネルギー・総たんぱく質摂取量）、加齢性（年齢）、疾患性（血清 IGF-1）が関連するかについて検証した。

4. 研究成果

(1) 研究1の結果

糖尿病ではないサルコペニア高齢者を対象とした場合、介入後、食事療法群はMNA-SF、SMIが有意に増加、運動療法群は膝伸展筋力、身体的QOLが有意に増加、食事・運動療法群はMNA-SF、SMI、膝伸展筋力、身体的QOLが有意に増加した($p < 0.05$)。さらに食事・運動療法群のSMIは運動療法群と比べ有意に高く、食事・運動療法群の膝伸展筋力、身体的QOLは食事療法群と比べ有意に増加していた($p < 0.05$)。介入前後の変化率を3群間で比較検討したところ、運動療法群に対し、食事・運動療法群のSMIは有意に高く、食事療法群に対し、運動療法群と食事・運動療法群の握力は、有意に高い値であった。食事療法群に対し、運動療法群と食事・運動療法群の膝伸展筋力と身体的QOLは有意に高い値であった。

しかし、2型糖尿病治療者のサルコペニアを対象とした場合、介入後の食事療法群、運動療法群、食事運動療法群ともにSMIや握力、膝伸展筋力の増加はみられなかった。また、介入前後の各アウトカムの変化率を比較したが有意な差を認めなかった。

(2) 研究1の考察

糖尿病ではないサルコペニア高齢者において、総エネルギーやたんぱく質摂取量を充足した食事療養は栄養状態を改善させ、レジスタンス運動と併用介入することで筋肉量や筋力、身体的QOLが改善できることが示された。エネルギー・たんぱく質を適切に充足した条件下での低・中等強度のレジスタンス運動介入は、高齢者のサルコペニアを寛解できる可能性が示唆される。食事・運動併用群は各単独群と比べ筋肉量や筋力、身体的QOLが有意に増加した。食事と運動療法を同時に併用することでサルコペニア治療とQOL改善に最も貢献できる。運動療法の単独介入は栄養状態の変化を認めず、筋肉量の増加が少ないことから、総エネルギーとたんぱく質を適切に充足し、栄養状態を改善した条件下でのレジスタンス運動実践が望ましい。食事療法の単独介入は筋肉量を増加させるが、筋力と身体的QOLの改善を認めず、レジスタンス運動との併用介入が望ましい。

しかし、2型糖尿病患者を対象とした場合、従来の食事や運動療法では骨格筋量や筋力、身体機能の改善効果が得られなかった。2型糖尿病はサルコペニアを発症するリスクが高いことが報告されており、高血糖や細小血管症等の疾患性由来が要因で骨格筋量や筋力が低下している可能性が高いため、食事や運動療法だけでは効果が得られない可能性がある。食事や運動療法以外の血糖管理や糖尿病重症化予防を含めた介入方法を検討する必要がある。

(3) 研究2の結果

まずは1型糖尿病患者のサルコペニア発症に関わるリスク因子を横断的に多施設共同研究(iDIAMIND研究)で検証を行った。まずは横断的に1型糖尿病患者のサルコペニアの有無で総エネルギー摂取量と総たんぱく質摂取量、3メッツ以上の運動時エネルギー消費量を比較したところ、サルコペニアありは3メッツ以上の運動時エネルギー消費量が有意に低いものの、総エネルギー摂取量と総たんぱく質摂取量には有意な差を認めなかった。その後、縦断的に骨格筋量や握力の変化率との相関を求めたが、総エネルギー・総たんぱく質摂取量、運動時エネルギー消費量共に相関性を認めなかった。

健常人と1型糖尿病患者の血清IGF-1値(年齢・性別補正済みzスコア)を比較したところ、1型糖尿病患者のIGF-1値は有意に低い値を示した。また、1型糖尿病患者のIGF-1と相関する臨床指標を求めたところ、尿中cペプチドが有意に正相関した。1型糖尿病のサルコペニア該当ありは該当なしと比べて血清IGF-1値が有意に低く、年齢は高値であった。また、サルコペニアの構成要素である四肢の骨格筋量指数低下あり群はなし群と比べて血清IGF-1値が有意に低かった。しかし、握力低下の有無や歩行速度低下の有無にはIGF-1値の群間差を認めなかった。さらに1型糖尿病患者のサルコペニア発症に関わる原因として、他の臨床指標で調整した多変量解析では年齢と血清IGF-1の低下が有意に選択された。血清IGF-1と総エネルギー摂取量、総たんぱく質摂取量、運動時エネルギー消費量に有意な相関関係を認めなかった。

(4) 研究2の考察

本研究の結果、1型糖尿病患者のサルコペニア発症は低栄養または不活動が原因ではなく、加齢や1型糖尿病の病態的特徴である内因性インスリン分泌低下に伴う血清IGF-1低下がサルコペニア発症に関与していることが明らかとなった。IGF-1は成長ホルモンの制御により肝臓(約75%)、および末梢組織(骨、筋肉等)で合成されるが、門脈由来のインスリンは肝臓での成長ホルモン受容体の発現を活性化することで血清IGF-1濃度を上昇させる。さらには肝臓でのIGFBP1の合成を低下させることでIGF-1の濃度を上昇させる(J Clin Endocrinol Metab 85:4712-20, 2000)。門脈経由でのインスリン投与はCSIIに比べIGF-1の正常化が得られている(J. Clin.

Endocrinol. Metab. 2016;101:2493-2501.)。このため、門脈内インスリン濃度が低下する1型糖尿病患者では血清 IGF-1 値が健常者と比べ、低下していたと考えられた。IGF-1 は筋組織において、蛋白同化を促進するとともに蛋白分解を抑制(Cell Reports 11:1220-5, 2015)、筋細胞を活性化し、骨格筋を肥大化させる(Nat Cell Biol 3:1009-31, 2001)。IGF-1 はサテライト細胞を活性化し、増殖を促進するなど(Aging Cell 18:e12954, 2019)、サルコペニアに対して保護的に直接作用すると考えられる。IGF-1 は AGEs 受容体を抑制することで AGEs による Atrogin-1 の発現増加や MyoD、Myogenin の発現低下を減弱させることで間接的にもサルコペニアに対して保護的に働いていると考えられる(Calcified Tissue International 105:89-96, 2019)。

これまでに14人の1型糖尿病患者での検討で、40分の持続的運動(50% of lactate threshold)により血中 IGF-1 レベルが上昇することが報告されている。(ただし、健常人では上昇しない)(Diabetes Res Clin Pract 144:126-136, 2018)。高齢女性での無酸素および有酸素運動の組み合わせを12週間行うことで血清 IGF-1 値が上昇することが報告されている(Exp Gerontol. 2018 Dec;114:13-18)。しかし、レジスタンス運動前後の筋力の増加が血清 IGF-1 値と相関しないというデータもあることから運動による血清 IGF-1 の上昇が直接的に筋力や筋量の増加にはつながらないかもしれない。むしろ、運動による機械的負荷や収縮は筋局所の IGF-1 を stimulate し、IGF-1 受容体を活性化することでシグナル伝達が活性化されるため、血清の IGF-1 値の上昇よりは筋局所の IGF-1 がより重要かもしれない(Frontiers in nutrition 2019)。しかし、本研究では血清 IGF-1 と運動時のエネルギー消費量に相関性を認めず、運動療法の有用性について確認することができなかった。血中 IGF-1 の生理的濃度の維持には総エネルギー摂取量が少なくとも20kcal/kg/日以上、総たんぱく質摂取量0.6g/kg/日以上での摂取量が必要とされている。また、7日間の絶食で血中濃度は半減するとされている。その他、肝不全、腎不全、炎症性腸疾患などの低栄養の病態でも低下する。しかし、本症例には肝不全、腎不全、低栄養・エネルギー・たんぱく質摂取不足を認める1型糖尿病症例は含まれていないため、食事療法での有用性は確認できなかった。

従って、1型糖尿病のサルコペニアは主たる病態である内因性インスリン分泌低下に伴う血清 IGF-1 の低下であるため、治療方法として食事や運動療法では改善できない可能性が示唆される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hiroyasu Mori, Akio Kuroda and Munehide Matsuhisa	4. 巻 10
2. 論文標題 Clinical impact of sarcopenia and dynapenia on diabetes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 183-187
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13340-019-00400-1	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6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森博康
2. 発表標題 2型糖尿病のダイナペニアの臨床的特徴
3. 学会等名 第54回日本成人病(生活習慣病)学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森博康
2. 発表標題 サルコペニア治療を目的とした食事と運動療法の併用介入が筋肉量や身体機能に与える影響
3. 学会等名 第9回日本リハビリテーション栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森博康
2. 発表標題 高齢糖尿病患者の肥満と筋障害との関連
3. 学会等名 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森博康、徳田泰伸
2. 発表標題 サルコペニア治療を目的とした食事・運動療法の介入が身体機能やQOL改善に与える影響
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 森博康、徳田泰伸
2. 発表標題 サルコペニア治療を目的とした食事・運動療法の介入が筋肉や身体機能に与える影響
3. 学会等名 第8回日本リハビリテーション栄養学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森博康、黒田暁生、石津将、高土祐一、谷口諭、田蒔基行、明比祐子、松久宗英
2. 発表標題 2型糖尿病患者における肥満と筋障害との関連の検証
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------