

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：30128

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10534

研究課題名(和文) 高齢期における下肢筋肉量の減少が糖尿病発症に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effect of Decreased Lower Limb Muscle Mass on the Development of Diabetes Mellitus in Older Adults

研究代表者

世古 俊明 (Seko, Toshiaki)

北海道千歳リハビリテーション大学・健康科学部・教授

研究者番号：80808147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：非糖尿病高齢者の下肢筋量の減少が糖尿病の背景因子であるインスリン抵抗性(IR)の進展に対するリスク因子となるかを肥満の影響も含めて縦断研究で検討した。北海道壮瞥町に在住する高齢者204名を対象に、最大6年間の追跡調査を行った。結果、IR進展には肥満単独ではリスクとならず、下肢筋量の減少が肥満の有無に関わらず有意にリスク因子となることが明らかとなった。一方で上肢筋量、握力、膝伸展筋力といったサルコペニア指標はIR進展と関連しなかった。非糖尿病高齢者において、下肢筋量の減少は肥満とは独立したIR進展の有意な危険因子である。下肢筋量は高齢者の糖尿病予防のための新たな介入対象となりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者における下肢筋量減少は、肥満の有無に関わらずIR進展のリスクとなることが示唆され、非肥満でも筋量を測定することで糖尿病ハイリスク者を抽出できる可能性がある。また、高齢者糖尿病予防に向けた効率的な予防運動プログラムの策定に繋がることを期待できる。

研究成果の概要(英文)：A longitudinal study was conducted to determine whether decreased lower limb muscle mass is a risk factor for the development of insulin resistance (IR), a precursor to diabetes, in non-diabetic older adults, including the effect of obesity. Two hundred and four residents of the town of Sobetsu, Hokkaido, Japan, were followed for up to six years. The results indicated that obesity alone was not a risk factor for IR development. Rather, a decrease in lower limb muscle mass was a significant risk factor for IR development, regardless of the presence or absence of obesity. In contrast, sarcopenia indices such as upper limb muscle mass, grip strength, and knee extension strength were not associated with IR development. The loss of lower limb muscle mass is a significant risk factor for the development of IR independently of obesity in non-diabetic older adults. Lower limb muscle mass may be a novel target for interventions aimed at preventing diabetes in older adults.

研究分野：予防医学

キーワード：予防 高齢者 サルコペニア インスリン抵抗性 糖尿病

高齢期における下肢筋肉量の減少が糖尿病発症に及ぼす影響に関する研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

糖尿病の強いリスク因子として肥満が知られている。しかし、肥満でない高齢者でも糖尿病の発症頻度が高いとされる。そのため腹部肥満に起因するメタボリックシンドロームの該当者を対象とした保健指導では、糖尿病のハイリスク者を見逃す可能性が極めて高い。骨格筋はインスリンの標的組織のため、サルコペニアの進行がインスリン抵抗性の増大を招き、耐糖能を低下させると考えられており、我々はサルコペニアのなかでも下肢筋量の減少が肥満とは独立して糖尿病の前段階症状であるインスリン抵抗性の関連因子となることを横断研究で明らかにした。今後、高齢者糖尿病のハイリスク者抽出のためにもインスリン抵抗性の進展及び糖尿病発症をエンドポイントとした縦断研究により因果関係を明確にする必要性が考えられた。

2. 研究の目的

北海道壮瞥町疫学コホート集団を対象に縦断研究を行い、肥満でない高齢者の下肢筋量の減少が、糖尿病発症とインスリン抵抗性進展に対する鋭敏な予測因子となるかを明らかにする。さらに肥満高齢者では下肢筋量の減少を重積することによって、糖尿病発症とインスリン抵抗性進展のリスクを高めるかを明らかにすることである。

3. 方法

北海道壮瞥町の特定健診に参加した高齢者 337 名のうち、初年度調査時にインスリン抵抗性および糖尿病の既往がない 204 名（平均年齢 74.5 歳、女性 59.8%）を対象として、糖尿病発症及びインスリン抵抗性進展をエンドポイントとした最大 6 年間追跡調査を行った。インスリン抵抗性の指標には HOMA-IR を用い、HOMA-IR が 1.73 以上でインスリン抵抗性進展ありと定義した。また糖尿病発症の定義は、糖尿病治療の有無、空腹時血糖値 126mg/dL 以上、HbA1c 6.5%以上として、初年度と追跡調査時に繰り返し測定した。骨格筋量は生体電気インピーダンス法による、下肢筋量と上肢筋量、四肢筋量（下肢筋量 + 上肢筋量）、筋力は握力と膝伸展筋力を測定し各々体重比を算出した。また骨格筋指標ごとに第 1 四分位点以下を起点として非サルコペニア群（Non-Sa）とサルコペニア群（Sa）に分類した。肥満の判定には腹囲径を用い、非肥満群（Non-O）と肥満群（O）とに分類した。

統計解析は、インスリン抵抗性進展または糖尿病発症をエンドポイントとして、初年度の Non-Sa + Non-O を基準とした、Sa、O、Sa + O のハザード比を骨格筋指標ごとに COX 比例ハザードモデルで検討した。なお、共変量には性別、初年度の年齢、HOMA-IR、HDL-C、TG を用いた。

4 . 結果

4-1 .インスリン抵抗性進展に対する各骨格筋指標と肥満による組み合わせの HR(table 1)

インスリン抵抗性の進展割合は、41.7% (85/204 名) であった。調整後の HR は、下肢筋量の場合、Sa = 2.31 (95%CI: 1.19-4.46) Sa + O=2.30 (95%CI: 1.26-4.29) 四肢筋量では Sa = 2.11 (95%CI: 1.08-4.11) Sa + O=2.09 (95%CI: 1.13-3.86) であり、いずれも肥満単独(O)では有意性を認めなかった。その他骨格筋指標における S、S+O、O の調整後 HR は、いずれも有意性を認めなかった。

Table1. Hazard ratio for development of insulin resistance, by baseline components according to sarcopenic obesity status.

On set = 85/204	non-sarcopenic non-obesity	non-sarcopenic obesity	sarcopenic non-obesity	sarcopenic obesity
Lower limb muscle mass	N=113	N=35	N=26	N=29
Model 1	REF	1.96 (1.07, 3.59)	2.51 (1.38, 4.73)	3.79 (2.14, 6.70)
Model 2	REF	1.13 (0.59, 2.13)	2.35 (1.21, 4.52)	2.36 (1.30, 4.29)
Model 3	REF	1.10 (0.57, 2.09)	2.31 (1.19, 4.46)	2.30 (1.26, 4.29)
Upper limb muscle mass	N=117	N=35	N=22	N=29
Model 1	REF	2.46 (1.41, 4.31)	2.08 (1.07, 4.02)	2.62 (1.45, 4.73)
Model 2	REF	1.32 (0.73, 2.40)	1.52 (0.81, 3.04)	1.66 (0.90, 3.06)
Model 3	REF	1.28 (0.70, 2.35)	1.56 (0.80, 3.03)	1.62 (0.87, 3.03)
Appendicular muscle mass	N=115	N=33	N=24	N=31
Model 1	REF	2.09 (1.16, 3.79)	2.41 (1.26, 4.61)	3.37 (1.90, 5.98)
Model 2	REF	1.18 (0.63, 2.19)	2.13 (1.09, 4.15)	2.12 (1.17, 3.86)
Model 3	REF	1.15 (0.61, 2.15)	2.11 (1.08, 4.11)	2.09 (1.13, 3.86)
Grip strength	N=115	N=35	N=24	N=29
Model 1	REF	2.08 (1.19, 3.61)	1.08 (0.49, 2.34)	2.42 (1.37, 4.29)
Model 2	REF	1.18 (0.66, 2.10)	1.09 (0.50, 2.38)	1.56 (0.86, 2.82)
Model 3	REF	1.13 (0.63, 2.03)	1.10 (0.50, 2.40)	1.55 (0.85, 2.84)
Knee extension strength	N=93	N=35	N=22	N=20
Model 1	REF	1.96 (1.14, 3.47)	1.72 (0.82, 3.55)	3.01 (1.58, 5.75)
Model 2	REF	1.16 (0.63, 2.11)	1.69 (0.81, 3.54)	1.96 (0.99, 3.87)
Model 3	REF	1.11 (0.60, 2.04)	1.70 (0.81, 3.55)	1.98 (0.99, 3.95)

Model 1: adjusted for sex and age at baseline; model 2: model 1 + HOMA-IR at baseline; model 3: model 2 + triglycerides and HDL-C at baseline.

4-2 . 糖尿病発症に対する各骨格筋指標と肥満による組み合わせの HR

糖尿病発症の割合は、5.9% (12/204 名) であった。イベント発生数が少数であり、モデルの整合性の問題から多変量解析は非実施とした。

4 . 研究成果

非糖尿病高齢者における下肢筋量の減少は、肥満とは独立したインスリン抵抗性進展に対する危険因子であることが示唆された。本結果より、非肥満の場合でも下肢筋量を測定することで将来の生活習慣病罹患ハイリスク者を検出できる可能性がある。ま

た、下肢筋量を維持することは高齢者のインスリン抵抗性の進展、ひいてはインスリン抵抗性を背景とする生活習慣病の予防のための新たな戦略として期待できる。

今後の長期追跡により、糖尿病やその他生活習慣病の罹患をエンドポイントした解析を進めていくことが課題として残った。

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 1件）

1. 著者名 Seko T, Akasaka H, Koyama M, Himuro N, Saitoh S, Miura T, Mori M, Ohnishi H.	4. 巻 24
2. 論文標題 Preserved Lower Limb Muscle Mass Prevents Insulin Resistance Development in Nondiabetic Older Adults	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American journal of the Medical Directors Association	6. 最初と最後の頁 376-381.e1.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jamda.2022.12.002	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 世古俊明
2. 発表標題 非糖尿病高齢者における下肢筋量がインスリン抵抗性の進展に及ぼす影響
3. 学会等名 第8回日本予防理学療法士学会
4. 発表年 2021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	大西 浩文 (Ohnishi Hirohumi) (20359996)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	

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