

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

## 科学研究費助成事業

## 研究成果報告書



令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17543

研究課題名（和文）やせ閉経後女性の糖尿病リスク因子の検討

研究課題名（英文）Risk Factors for Diabetes Mellitus in Thin Postmenopausal Women

研究代表者

門脇 聡（Kadowaki, Satoshi）

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：00869224

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）：痩せ群97人中、握力18kg未満の人が11%、DEXAでの筋肉量でSMI（骨格筋量指数）が5.4未満の人が37%存在し、握力、筋肉量の両方が基準値未満である人は8%と標準群（1%）に比べてやせ群で高い割合であった。また体重やBMIに差はないにもかかわらず、筋肉量低下と骨粗鬆症は相関していた。結果として、痩せた中高年女性で、骨粗鬆症を合併したサルコペニアを多く認め、痩せの中でもより低体重で体脂肪率が高いという特徴を有していた。またやせ群の75g OGTTでは、Insulinogenic index、Disposition indexは正常耐糖能群と比較して耐糖能異常群で有意に低い結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

閉経後の痩せた女性は、標準体重群に比べて骨粗鬆者や、筋力低下、筋量低下者を多数認める結果であった。また、痩せた女性においても、体脂肪率高値（筋肉量低下）が、骨密度低下のいい予測因子になる可能性が示唆された。さらに糖尿病家族歴は境界型糖尿病群で有意低い結果であった。境界型糖尿病の中高年低体重女性は、Insulinogenic index、Disposition indexが低かったことは、糖尿病家族歴が有意に高いことの関与が考えられた。これらのことから閉経後の女性は骨粗鬆症や糖尿病リスク因子としての高体脂肪率に対して平行して早期に治療介入を行うことが重要であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Among the 97 underweight women group, those with strength of grip less than 18 kg and skeletal muscle mass (SMI) less than 5.4 measured by the DEXA were observed in 11% and 37%, respectively. Those whose grip strength and muscle both decreased were observed in 8% in the underweight women group, which was higher than 1% in the standard women group. In addition, despite a lack of difference in body weight or BMI in the underweight group, both muscle mass and strength were lower in the osteoporotic group than in the non-osteoporotic group, and low muscle mass and osteoporosis were significantly correlated. As a result, osteosarcopenia (sarcopenia with osteoporosis) was commonly observed in underweight old middle-aged women, who were characterized by a lower body weight and a higher percentage of body fat. Moreover, upon evaluation by the 75g OGTT, insulinogenic index and disposition index were significantly lower in the impaired glucose tolerance group than in the normal group.

研究分野：代謝内分泌内科学

キーワード：やせ インスリン抵抗性 サルコペニア 骨粗鬆症

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1．研究開始当初の背景

日本人女性で“痩せ”の割合が年々増加しており、先進諸国の中でも特殊な痩せ傾向が続いている。また 40 歳以上の低体重女性は 2 型糖尿病のリスクが高いことが知られているが、耐糖能と若い女性の低体重との関連性については明らかになっていない。肥満が様々な疾患の原因となっている一方、女性の痩せにより糖尿病発症のリスクが高まることが近年明らかとなっている。実際に研究代表者らは、痩せた閉経後女性の 37% に糖負荷後 2 時間の血糖値が高い耐糖能異常（IGT）を確認し、糖負荷後 2 時間の血糖値の上昇には骨格筋量の低下が関連していることを明らかにした（Someya Y. et al. J Endocr Soc 2018）。そこで本研究では、それらの因果関係を証明するため、痩せた閉経後女性において、レジスタンストレーニングと食事摂取量の増量による骨格筋量の増加が糖代謝を改善しうるかを検証する。さらに、関連候補マーカーを解析し、生活習慣に直接アプローチするオーダーメイド型の治療方法を考案するための理論体系の構築を目指した。

### 2．研究の目的

我々の研究グループでは、痩せた閉経後女性の 37% に糖負荷後 2 時間の血糖値が高い耐糖能異常が確認され、糖負荷後 2 時間の血糖値の上昇には骨格筋量を反映する除脂肪量の低下が関連していることを世界で初めて明らかにした。痩せた女性において、レジスタンストレーニングと食事 摂取量の増量が糖代謝を改善することができるかを明らかにすることが本研究の目的である。

### 3．研究の方法

以下の対象を、大学への学内掲示または臨床試験会社への依頼を通して行なった。50 歳以上 65 歳未満の閉経後女性で、(1) BMI が  $16.0 \sim 18.5 \text{ kg/m}^2$  未満の者、(2) 75g 経口糖負荷試験で糖負荷後 2 時間の血糖値が  $140 \text{ mg/dL}$  以上の者。【除外基準】神経性食欲不振症を含む精神疾患を有する者、甲状腺機能亢進症を有する者、肝疾患、腎疾患、心疾患、過度の飲酒者など【方法】同意が得られた被験者に対し、以下の測定を実施した。Visit 1: 自己記入式質問紙票(EAT-26 日本語版)による神経性食欲不振症のスクリーニング検査を行う他、身長・体重測定、血液・尿検査を行い、除外基準に抵触しないか確認を行なった。次に、75g 経口糖負荷試験で、耐糖能が正常(2 時間値が  $140 \text{ mg/dL}$  未満)の者は除外した。また、身長、体重の測定、一般的な臨床背景、家族歴、出生体重、体重歴、出産歴、閉経時期、食事内容(3 日間の食事記録により検討)、身体活動量(IPAQ 日本語版)を詳細に聴取した。評価項目の測定は、食事・運動介入前と介入後、介入後 4 週間ごとの計 4 回実施した。Visit 2: 検査 10 日前よりメモリー付加速度計により、身体活動量を計測した。試験中も常に装着を継続し、試験期間中の活動量の変化を確認する。検査前日 21 時以降は絶食とし、翌朝に以下の(1) - (6)の検査を行なった。(1) インピーダンス法による体重、体脂肪量の測定 空腹時での採血及び経口糖負荷試験(3) 睡眠や活動度などに関する質問紙調査(4) BIODEX 社製 BIODEX system4 を用いて等速性筋力の測定(5) 2 重エネルギーエックス線吸収測定法(DXA 法)による骨量の測定と、全身骨格筋量の測定(6) 自転車エルゴメータによる運動負荷試験による最大酸素摂取量の測定。

介入前の測定後、被験者をコントロール群(C 群)とトレーニング+食事介入(TD 群)群

にランダムに分けた。介入群は、週 2 回、1 回 30 分程度の自重でのレジスタンストレーニングの実施と、通常食に加えて食間に約 100-300kcal の高蛋白質の補助食とアミノ酸を、体重を考慮した必要量を摂取した。介入期間中は、レジスタンストレーニングの実施状況や食事摂取内容を記録していただき、随時、確認した。介入期間は 12 週間とし、C 群、TD 群ともに、4 週間ごと下記表に明記した測定を行なった。介入 12 週間後にすべての項目を測定し、介入前のデータと比較し、糖代謝の改善を検討した。

	0 w	4 w	8 w	1 2 w
体重、体脂肪量の測定				
採血及び経口糖負荷試験				
質問紙調査				
筋力の測定				
骨量、骨格筋量の測定				
運動負荷試験				
身体活動量の計測				
食事・運動の記録				

#### 4．研究成果

結果は、平均年齢は 56.7 歳、身長はやせ群で高く、体重や BMI は  $17.6\text{kg}/\text{m}^2$  とやせ群で低かったが、標準群においても  $\text{BMI} 20.8\text{kg}/\text{m}^2$  と低い傾向であった。75gOGTT 検査では、空腹時インスリン値はやせ群で低く、マツダイインデックスはやせ群で有意に高い結果であった。また、やせ群では身長や体重、BMI は低かったが、DEXA で測定した体脂肪量、筋肉量も低く、四肢の筋肉を身長<sup>2</sup>で除した SMI ( Skeletal Muscle Mass Index ) も平均  $5.5\text{kg}/\text{m}^2$  と低かった。握力やバイオデックスで測った利き脚の膝伸展筋力、 $\text{VO}_2\text{peak}$  に有意な差は認めなかった。しかしながら、筋力、筋量をサルコペニア基準に当てはめると、痩せ群 97 人中、握力 18kg 未満の人が 11%、DEXA での筋肉量で SMI が 5.4 未満の人が 37% 存在し、握力、筋肉量の両方が基準値未満である人は 8% と標準群 ( 1% ) に比べてやせ群で高い割合であった。また、体重や BMI に差はないにもかかわらず、筋肉量、筋力共に骨粗鬆症者で低下し、より筋肉量低下と骨粗鬆症は相関していた。結果として、痩せた中高年女性で、Osteosarcopenia ( 骨粗鬆症を合併したサルコペニア ) を多く認め、痩せの中でもより低体重で体脂肪率が高いという特徴を有していた。やせ群で施行した 75 g OGTT に境界型糖尿病と正常型で分けると、やせの境界型糖尿病の群で、Insulinogenic index は有意に低く (  $p<0.001$  ) Disposition index も有意に低い結果 (  $p<0.001$  ) であった。さらに糖尿病家族歴は境界型糖尿病群で有意に低い結果 (  $p=0.010$  ) であった。境界型糖尿病の中高年低体重女性は、Insulinogenic index 、Disposition index が低かったが、このことは、糖尿病家族歴も有意に高いことから、遺伝的素因の関与が考えられ、今後遺伝子多型の解析が検討される。介入により糖代謝の改善度には有意な変化は認めなかった。上記のことから、環境要因ではなく、遺伝的素因の関与が高いことが示唆された。介入後の詳細な解析に関しては、今後の検討課題であり、現在進行中である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------