

論 文 内 容 要 旨

題目 Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes

(2 型糖尿病患者における終末糖化産物の蓄積とサルコペニアおよびダイナペニアとの関連)

著者 Hiroyasu Mori, Akio Kuroda, Masashi Ishizu, Mami Ohishi, Yuichi Takashi, Yinhua Otsuka, Satoshi Taniguchi, Motoyuki Tamaki, Kiyoei Kurahashi, Sumiko Yoshida, Isturo Endo, Ken-ichi Aihara, Makoto Funaki, Yuko Akehi, Munehide Matsuhisa

2019 年 9 月 1 日発行 Journal of Diabetes Investigation. 10 巻 5 号 1332 ページから 1340 ページに発表済

内容要旨

超高齢化社会を向かえた我が国において、高齢 2 型糖尿病患者は心血管疾患や認知症など複数の合併症を併発し、健康寿命が短縮する。近年では骨格筋量と筋力の低下により身体機能が低下するサルコペニアが糖尿病合併症として注目され、その成因として、加齢に加え、不活動、炎症、インスリン抵抗性等の様々な因子の関与が指摘されている。

一方、骨格筋肉量の低下を認めず、握力と膝伸展筋力が低下する病態をダイナペニアと呼ぶ。2 型糖尿病患者は骨格筋力の質的低下（筋力/骨格筋量）も指摘されており、ダイナペニアの評価も重要である。しかし、2 型糖尿病患者におけるダイナペニアについて、その頻度及び病態背景は明らかとなっていない。

加齢に伴い終末糖化産物 (Advanced glycation end-products: AGEs) が組織内に沈着し、さらに慢性高血糖の持続は AGEs の蓄積を加速させることが明らかとなっている。また、糖尿病モデルラットにおいて、骨格筋中の AGEs は速筋線維のコラーゲン架橋を形成し、筋を硬化させることが示唆されている。さらに AGEs は酸化ストレスと炎症の亢進により、筋たんぱく分解を惹起する可能性も示唆されている。著者らも、インスリン枯渇により慢性高血糖を呈する 1 型糖尿病患者において、皮膚の AGEs を反映する自家蛍光物質 (Autofluorescence: AF) が、膝伸展筋力低下のリスク因子となることを報告した (Journal of Diabetes Investigation. 2017)。

以上のことを踏まえ、慢性高血糖に伴う AGEs 蓄積が 2 型糖尿病患者の骨格筋

様式(8)

量と筋機能の低下を惹起し、サルコペニアまたはダイナペニア合併を形成する仮説のもと、本研究の目的を2型糖尿病患者のAGEs蓄積と骨格筋量および筋力低下との関連について横断的に検証することとした。

30歳以上の2型糖尿病患者166名[年齢63.2±12.3歳、Body Mass Index 26.3±4.9、HbA1c 7.1±1.1%]を対象に、末梢神経障害、estimated glomerular filtration rate(eGFR)、血清ペントシジン(血清中のAGEs)、蛍光分光測定装置を用いて、皮下AF、四肢骨格筋量指数(Skeletal muscle index: SMI)、握力、膝伸展筋力、歩行速度を求めた。本研究では握力または歩行速度が低下し、かつSMIが低下している症例をサルコペニアと、握力と膝伸展筋力が低下し、かつSMIが正常な症例をダイナペニアと判定した。サルコペニアとダイナペニアに該当していない症例を対照群とした。

得られた結果は以下のごとくである。

- (1) 65歳以上の2型糖尿病ではサルコペニアは11.8%に対し、ダイナペニアは24.7%と高率であった。30歳以上のSMI低下ありは11.5%、握力低下ありは22.3%、歩行速度低下ありは6.6%、膝伸展筋力低下ありは59.0%であった。
- (2) 対照群と比べ、サルコペニアとダイナペニア共に年齢と糖尿病罹病期間、皮下AFが有意に高値であり、eGFRは有意に低値であった(サルコペニア:年齢と罹病期間 $p<0.01$ 、皮下AF $p<0.001$ 、ダイナペニア:年齢 $p<0.001$ 、罹病期間 $p<0.05$ 、皮下AF $p<0.01$)。
- (3) 多変量ロジスティック回帰分析の結果、2型糖尿病のSMI・握力・膝伸展筋力低下に皮下AF高値が有意に選択された(SMI低下 $p<0.01$ 、握力低下 $p<0.05$ 、膝伸展筋力低下 $p<0.001$)。さらにサルコペニアは皮下AF・血清ペントシジンの高値との関連が有意に選択され(皮下AF $p<0.01$ 、血清ペントシジン $p<0.05$)、ダイナペニアには皮下AFの高値が有意に選択された($p<0.05$)。

今回の研究では、2型糖尿病ではサルコペニアのみならずダイナペニアを合併している高齢者が高率であることが明らかとなった。2型糖尿病患者のAGEs蓄積は骨格筋量と筋力の低下に関与しており、サルコペニアとダイナペニアの両者のリスク因子となる可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙医第 1761 号	氏名	森 博康
審査委員	主査 橋本 一郎 副査 安倍 正博 副査 阪上 浩		

題目 Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes

(2型糖尿病患者における終末糖化産物の蓄積とサルコペニアおよびダイナペニアとの関連)

著者 Hiroyasu Mori, Akio Kuroda, Masashi Ishizu, Mami Ohishi, Yuichi Takashi, Yinhua Otsuka, Satoshi Taniguchi, Motoyuki Tamaki, Kiyoe Kurahashi, Sumiko Yoshida, Itsuro Endo, Ken-ichi Aihara, Makoto Funaki, Yuko Akehi, Munehide Matsuhisa

2019年9月1日発行 Journal of Diabetes Investigation. 第10巻第5号 1332 ページから 1340 ページに発表済
(指導教授 松久 宗英)

要旨 加齢による筋萎縮であるサルコペニアが糖尿病合併症として注目されている。一方、骨格筋量の低下を認めず、四肢の筋力が低下する病態はダイナペニアとして知られている。これまで、2型糖尿病患者におけるダイナペニアの頻度及び病態背景は明らかとなっていない。加齢に伴い終末糖化産物 (Advanced glycation end-products: AGEs) が組織内に沈着し、さらに慢性高血糖は AGEs の蓄積を促進させる。また、骨格筋中 AGEs は速筋線維に蓄積すること、コラーゲン架橋を形成し組織ステイフネスを硬化させること、酸化ストレスと炎症を介して筋タンパク分解を惹起することも示されている。

申請者らは、慢性高血糖に伴う AGEs 蓄積が 2 型糖尿病患者の骨

格筋量と筋力の低下を惹起し、サルコペニアまたはダイナペニアの病態を形成するという仮説のもと、30歳以上の2型糖尿病患者166名を対象に、ダイナペニアの臨床的背景を明らかにし、皮下AGEsを反映する自己蛍光物質（Autofluorescence: AF）と骨格筋量指数（Skeletal Muscle Index: SMI）および四肢筋力との関連について横断的に検証した。本研究では握力または歩行速度の低下、かつSMIの低下した症例をサルコペニア群、握力と膝伸展筋力が低下し、かつSMIが正常な症例をダイナペニア群と判定した。両群に非該当の症例を対照群とした。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) 65歳以上の2型糖尿病患者では、サルコペニアが11.8%に対し、ダイナペニアは24.7%と有意に高率であった。
- 2) 対照群と比べ、サルコペニア群とダイナペニア群は共に年齢と糖尿病罹病期間、皮下AFが有意に高値であり、推定糸球体濾過率は有意に低値であった。
- 3) 多変量ロジスティック回帰分析の結果、皮下AF高値はSMI、握力及び膝伸展筋力の低下と有意に相関し、さらにサルコペニア群及びダイナペニア群と有意に相関した。

以上の結果から、高齢2型糖尿病患者ではサルコペニア及びダイナペニアがいずれも高率に合併することが明らかとなった。AGEs蓄積は骨格筋量と筋力の低下に関与し、サルコペニアとダイナペニアの両者のリスク因子となる可能性が示された。

本研究は、2型糖尿病がサルコペニアのみならずダイナペニアと関連すること及び、両者の成因にAGEsが関与する可能性を示したことから、高齢2型糖尿病患者の治療における臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。