

博士論文

糖尿病患者における血漿中アミノ酸組成に関する  
探索的研究

小泉 千恵

論文のタイトル

糖尿病患者における血漿中アミノ酸組成に関する探索的研究

～2型糖尿病におけるサルコペニアの解析～

所属

医学系研究科 内科学専攻 代謝・病態栄養学

指導教員名

山内敏正

申請者名

小泉千恵

## 目次

要旨	5
背景	6
目的	12
方法	12
研究デザイン	12
対象	12
採取データ	13
血液検体採取方法	14
血漿検体測定方法	15
サルコペニアの評価	16
統計解析	16
結果	18
1) 患者背景	18
2) 血漿中アミノ酸・代謝物濃度変化	23
3) サルコペニアの有無と食品摂取	27
考察	32
結語	36

謝辞・・ 37

引用文献・・ 38

## 要旨

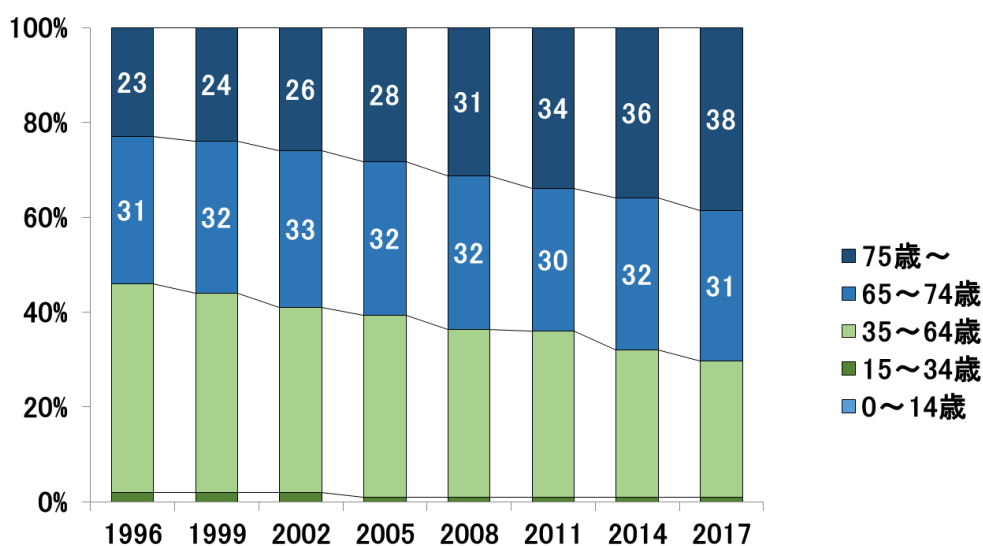
糖尿病に合併するサルコペニアは健康寿命に影響し、血糖コントロールにも影響することからその病態の解明は急務である。本研究では2型糖尿病患者の血漿中アミノ酸及び代謝物を測定・分析し、関連する臨床情報と統合し解析することで、糖尿病患者におけるサルコペニアに特徴的な代謝・栄養障害について検討を行った。

男性ではアミノ酸の利用障害の可能性が示唆され、糖尿病を有さないサルコペニアの血漿中アミノ酸プロファイルとは異なる結果を示した。一方女性では糖尿病を有さないサルコペニアと類似の傾向を示し、栄養摂取量低下が寄与している可能性が示された。

## <背景>

糖尿病はインスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群であり、特に2型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性を来す素因を含む複数の遺伝因子に、食事、身体活動、ストレスなどの環境因子及び加齢が加わり発症するとされる。2型糖尿病の有病者数は国内、海外とも増加傾向にあり、平成28年「国民健康・栄養調査」<sup>1</sup>では、国内において糖尿病が強く疑われる者（糖尿病有病者）、糖尿病の可能性を否定できない者（糖尿病予備群）はいずれも約1,000万人であり合わせて約2,000万人いると推計されている。インスリン分泌の低下、インスリン感受性の低下、運動量の減少、筋肉組織の減少、体脂肪量の増加等を背景に、特に高齢者における有病率が高く、平成29年厚生労働省「患者調査」<sup>2</sup>では65歳以上の割合が70.8%、75歳以上の割合が38%を占め、その割合は年々増加している（図1）。

糖尿病の日常臨床において一番問題となるのは合併症や併存症の存在である。腎症・網膜症・神経障害などの糖尿病に特有な細小血管合併症や心筋梗塞・脳梗塞などの大血管障害といった併存症は患者のQOLを著しく損ない、生命予後にも影響を与え医療費にも大きな負担を及ぼす<sup>3</sup>ため、早期発見、早期介入が重要である。近年では患者の高齢化を背景に、血管障害以外にもサルコペニアなど的高齢者特有の併存症も大きな社会的課題として注目されている。



厚生労働省：H18～29 患者調査

図 1. 糖尿病患者の年齢分布と経年変化

### (サルコペニアについて)

サルコペニアは 1989 年に Rosenberg によって提唱された概念<sup>4</sup>で、ギリシア語で筋肉を表す sarx と減少を表す penia から成る造語である。提唱当時は骨格筋量減少のみを表していたが、次第に骨格筋量減少に伴う機能低下が重視されるようになり、2010 年にヨーロッパ高齢者サルコペニアワーキンググループ (European Working Group on Sarcopenia in Older People ; EWGSOP)<sup>5</sup>が操作的定義を公表して以降、様々な定義と基準が用いられるようになった。それら全ての定義には骨格筋量減少とそれに伴う機能低下が含まれているが、機能低下の評価については握力等の筋力低下と歩行速度などの身体機能低下のうち、両者もしくはどちらか一方が採用されるものに分かれている。欧米人とアジア人では骨格も異な

ることから、国内ではアジアサルコペニアワーキンググループ(Asian Working Group for Sarcopenia; AWGS)の作成した診断基準<sup>6</sup>が多く用いられており、2014年に作成された診断基準 AWGS2014 (図 2) が長らく使用されてきた。

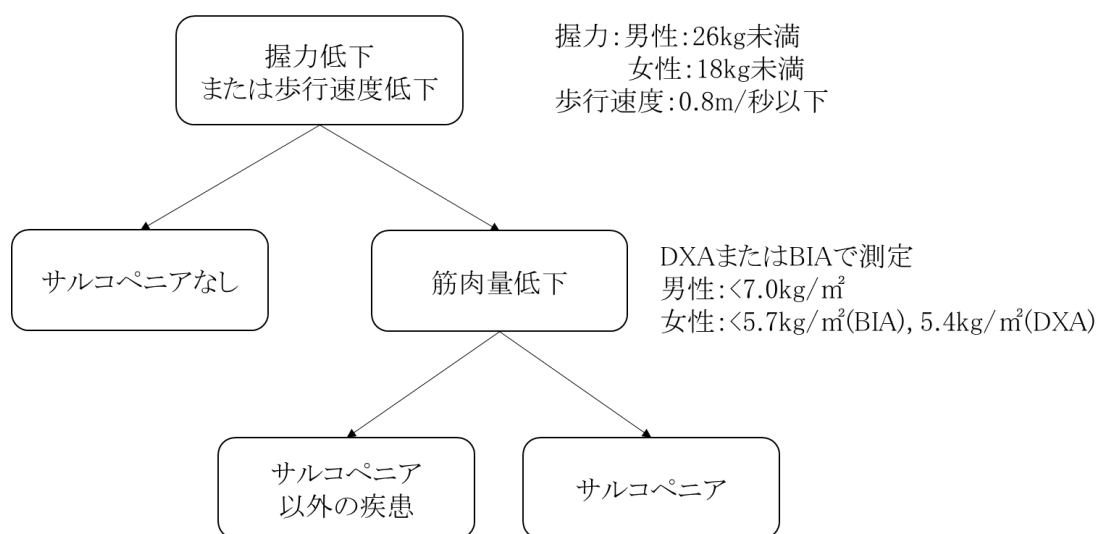


図 2. AGWS 2014 サルコペニア診断基準

本邦におけるサルコペニアの有病率はコホート研究によると対象者の7.5% (65歳以上, n=4811人)<sup>7</sup>~8.2% (60歳以上, n=1099人)<sup>8</sup>と報告されている。サルコペニアはQOLの低下、転倒、骨折<sup>9</sup>、要介護のリスクが高く<sup>10</sup>、生命予後も不良<sup>11</sup>であるとの報告がある。本邦は超高齢社会となって久しく、少子化等により介護力も低下してきていることから、今後はADLも含めた健康寿命を延ばすことが重要であり、サルコペニアの予防は健康寿命延長にとって大きな



課題であると考えられる。

サルコペニアの病因は未だ完全には明らかになっていないが複合的因子が関与しているとされている<sup>12</sup>。筋幹細胞の再生・分化能力の低下に伴う筋線維の修復能低下は代表的な要因の一つであり、神経筋接合不全<sup>13</sup>や筋組織を栄養する毛細血管血流不全、筋組織の修復を担う筋衛星細胞減少<sup>13</sup>により引き起こされることが指摘されている。また筋タンパク合成を担うテストステロン等のホルモンの減少<sup>14 15</sup>、NF $\kappa$ B等を介した慢性炎症に伴うタンパク分解の促進が報告されており<sup>16 17 18</sup>、加齢に伴うこうした慢性的な変化がサルコペニアを進行させていると考えられている。

#### (サルコペニアと糖尿病について)

サルコペニアは加齢に加え低栄養<sup>19</sup>、糖尿病、慢性腎臓病<sup>20 21 22</sup>、肝疾患<sup>23 24</sup>、運動不足<sup>25 26</sup>等でそのリスクが上昇することが知られているが、いずれも慢性的に筋肉の異化が筋肉合成を上回った状態が続くことで発症する。特に糖尿病ではインスリン分泌低下やインスリン抵抗性を背景に、インスリン作用やIGF-1作用の低下に伴う骨格筋のタンパク合成障害や、肝臓の糖新生亢進に伴う糖原性アミノ酸供給によるタンパク異化亢進等が起こりやすい<sup>27 28</sup>。また日常的に運動不足であったり、適切な栄養療法を実行できていないことも少なくなく、こうした生活習慣もまたサ

ルコペニアのリスクを増大させていると考えられている。実際、2型糖尿病患者では骨格筋量の減少や筋力低下を認めるとする報告<sup>27</sup>や、メタボリックシンドロームを有する男性ではサルコペニアの有病率が有意に高いことが日本人において報告されている<sup>29</sup>。一方で骨格筋は糖代謝における主要な臓器の1つであるため、サルコペニアは血糖コントロールを悪化させる要因となる。

#### (サルコペニア・糖尿病における血漿中アミノ酸変化について)

上記のような筋タンパクの合成障害や異化亢進、運動不足や栄養障害の影響が血漿中のアミノ酸濃度に反映されている可能性が報告されている。サルコペニアではプロリンの上昇<sup>30</sup>、ロイシン、イソロイシンの低下<sup>31</sup>、女性のサルコペニアでは、分岐鎖アミノ酸、必須アミノ酸の低下<sup>32</sup>が報告されている。一方で糖尿病患者では分岐鎖アミノ酸は上昇し<sup>33</sup> <sup>34</sup>、グリシンが低下する<sup>34</sup>と報告されている。インスリン抵抗性による異化抑制作用障害に伴う骨格筋のタンパク分解増加が血漿中分岐鎖アミノ酸を上昇させている可能性<sup>34</sup>、グリシンの低下が膵β細胞上のグリシン受容体を介したインスリン分泌障害に関連している可能性等が報告されている<sup>35</sup>が、未だ十分な知見が集積されていない。

このように同じサルコペニアであっても男女で異なるアミノ酸挙動を呈したり、糖尿病であってもインスリン抵抗性・インスリン分泌低下といった病態によっ

てアミノ酸動態に変化が生じることが報告されている。しかしこれまで糖尿病を有するサルコペニア患者における血漿中アミノ酸プロファイルを男女別に病態も考慮に入れて検討した報告はなく、糖尿病患者でサルコペニアを発症する症例と発症しない症例でアミノ酸代謝にどのような違いが認められるのか、未だほとんど検討が行われていない。そこで本研究では高齢糖尿病患者におけるアミノ酸プロファイルを検討し、サルコペニアの有無でアミノ酸代謝にどのような変化が引き起こされるのか、こうした変化がサルコペニアの病態にどのように関与しているのか、男女それぞれで検討することとした。

## <目的>

高齢 2 型糖尿病患者において、サルコペニア合併で引き起こされる血漿中アミノ酸及び代謝物の変化を検討し、糖尿病合併サルコペニアの病態理解を深める。

## <方法>

### (研究デザイン)

横断研究

### (対象)

2018 年 9 月から 2020 年 5 月に東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科に 2 型糖尿病の診断で教育入院中の 65 歳以上の方、116 名（男性 64 名、女性 52 名）。

研究実施者による恣意的な選別を避けるため、組み入れ期間中、下記の条件に該当する者については入院順に全ての者に対し研究説明及び参加依頼を行った。

### 【選択基準】

- ・入院前 2 型糖尿病の診断が付いている者
- ・ 65～90 歳
- ・研究参加について十分な説明を受けたのち、十分な理解の上、本人の自由意思による文書同意が得られた者

### 【除外基準】

- ・採血 8 時間前から採血直前までにタンパク・アミノ酸製剤、アミノ酸サプリメント、アミノ酸飲料の摂取がある者
- ・採血 8 時間前から採血直前までに水以外の食事・飲料を摂取した者
- ・担癌状態の者、または癌の最終治療後 1 年以内の者
- ・妊娠中・授乳中の者
- ・先天性アミノ酸代謝異常の者
- ・腎不全、透析患者
- ・肝硬変
- ・体調不良による入院前摂食不良があった者
- ・研究参加について、患者本人の自由意思による文書同意が得られない者

### (採取データ)

- ・患者背景：ID 番号、年齢、性別、嗜好、既往歴、認知機能
- ・糖尿病関連情報：病型、罹病期間、家族歴、治療薬、血管合併症、

運動習慣の有無

- ・身体測定結果：身長、体重、BMI、腹囲、血圧、

体組成 (Inbody S10(株)インボディ・ジャパン)、握力

- ・血液検査結果：空腹時血糖値、HbA1c、IRI、HOMA-IR、HOMA-β、  
食事負荷試験、HDL-C、cLDL、TG、Hb、Alb、  
BUN、Cre、eGFR、AST、ALT、γ-GTP
- ・尿生化学検査結果：尿蛋白、尿中微量アルブミン
- ・栄養摂取状況：FFQg(食物摂取頻度調査). ver5-6<sup>36</sup>

患者の背景、糖尿病の経過、生活歴、生活状況については病棟での担当医及び研究実施者が問診・評価を行い、FFQgを用いた食事摂取状況の聞き取り及び体組成測定・握力測定については日常診療の範囲で管理栄養士が実施、データの突合・解析については研究実施者が行った。

#### (血液検体採取方法)

入院翌日～5日目のいずれかに病態評価のために行っている午前空腹時(絶食時間8時間以上)の通常採血に合わせて研究用に5ml追加で血液を採取した。

採血後の処理については血漿中遊離アミノ酸濃度の標準化された試験方法<sup>37</sup>に従った。採取後速やかにキューブクーラー®(CUBE-T20型)を用いて冷却した後、同日14時半までに当院検査部にて4℃下で3000回転にて15分遠心分離を行い、マイナス20℃で保存した後、同日中に株式会社エスアールエルに冷蔵移送し液体クロ

マトグラフィー質量分析を行った。

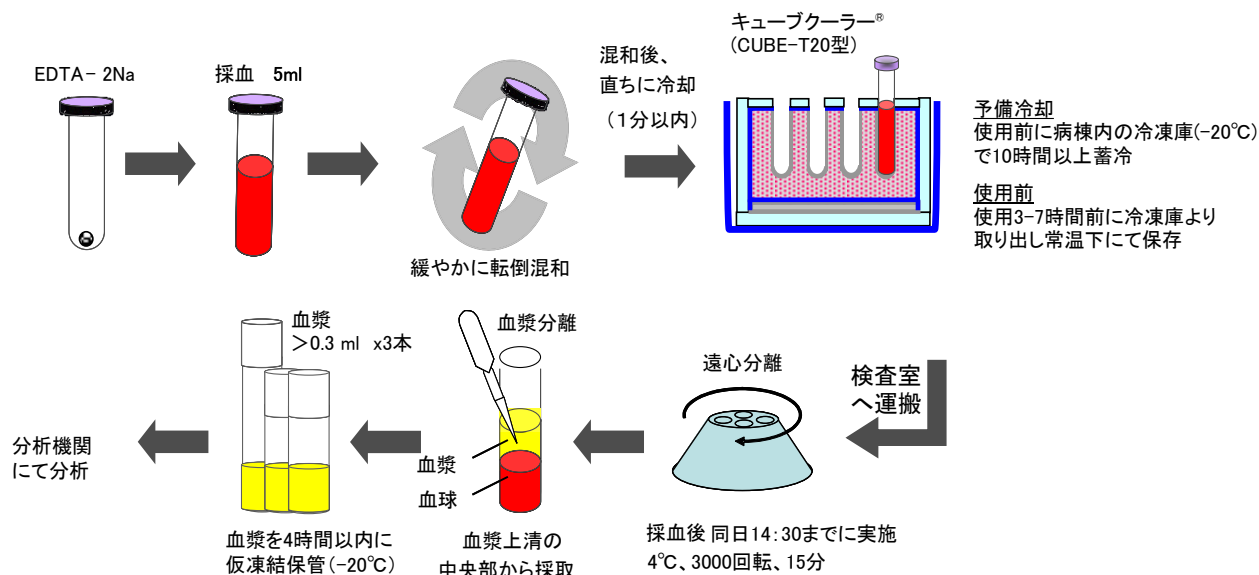


図 3.血液検体処理の流れ (筆者が作成)

### (血漿検体測定方法)

〈血漿中アミノ酸濃度測定方法〉：エスアールエルで測定

(方法名) 高速液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS) 法

(使用機器) 島津製作所製 LC20 シリーズ LC-MS2020

(測定原理) 血漿を除蛋白処理した測定試料を、HPCL 内部で反応試薬と混合・

加温し、目的成分である遊離アミノ酸を誘導体化した後、ODS カラムで分離、

MS で各アミノ酸の質量電荷比を検出する。

〈血漿中アミノ酸代謝物濃度測定方法〉：味の素で測定

(方法名) 高速液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS) 法

(使用機器) Agilent 6495B Triple quadrupole LC/MS

(測定原理) 血漿に内部標準試薬およびアセトニトリルを加えて混和した後、遠心分離し、除タンパクされた上清に、アルカリ性条件下で APDS タグ® (誘導体化試薬) を加え、加温により誘導体化された目的成分中のアミノ基の溶液を液体クロマトグラフィーによって分離し、MS/MS で各アミノ基含有代謝物の質量電荷比を検出する。

#### (サルコペニアの評価)

AWGS2014 を用いて評価を行い、SMI (Skeletal Muscle Index) は BIA 法で評価した。AWGS2014 では握力もしくは SMI のいずれかが基準を満たさない場合をプレサルコペニアと評価しており、解析ではサルコペニアとプレサルコペニアを併せてサルコペニアとして解析を行った。

#### (統計解析)

サルコペニアの解析に際しては、診断基準、筋肉量等の体組成が性別により異なることから、性別ごとに解析を行った。

2 項目の平均値の比較には  $t$  検定、3 項目以上の平均値の比較には分散分析、割合の検定には  $\chi^2$  検定を用いた。また年齢調整を行った解析では、年齢で調



整した多変量解析（ロジスティック回帰分析）を行った。多重性を考慮した解析としては Benjamini-Hochberg 法を行った。 $p$  値 0.05 未満を統計的に有意とし、解析は SPSS Statistics 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)を用いて行った。

#### （倫理的配慮）

本研究は 東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会非介入等研究倫理委員会の承認を得て、味の素（株）と共同で実施した（承認番号：11977-(2)）。

## <結果>

### 1) 患者背景

参加を依頼した患者のうち、拒否した者は1名であった。参加者のうち、AWGS2014の診断基準でプレサルコペニア・サルコペニアを有する者は男性で32.8% (21名)、女性で67.3%(35名)であった。年齢は男性(76.8±5.5歳, 72.3±5.3歳 ;  $p = 0.003$ )、女性(75.7±6.6歳, 71.3±4.2歳 ;  $p = 0.006$ )といずれもサルコペニア群で有意に高かった。

参加者背景として男性でサルコペニアを有さない群 (以下コントロール群) で肝疾患が有意に多い以外、男女とも併存疾患に差は認めなかった。また男女とも定期的な運動習慣の有無についても有意差を認めなかった (表 1-1, 1-2)。入院時に使用していた糖尿病治療薬剤数については、男性でコントロール群 2.53±1.26 種類、サルコペニア群 2.67±1.35 種類、女性でコントロール群 2.29±1.36 種類、サルコペニア群 2.26±1.48 種類と男女ともに有意差を認めず( $p = 0.703$ ,  $p = 0.931$ )、糖尿病の治療内容についても男女とも両群で差は認めなかった (表 1-3)。血液データでは女性においてのみ、サルコペニア群で Alb の有意な低下を認めた (表 2-1, 2-2)。その他の血液・尿データでは血算、生化学 (腎機能、糖・脂質関連指標 (空腹時血糖値、HbA1c、グリコアルブミン、CPI、HOMA-IR、T-

Chol) 等に有意差は認めなかった。多重性を考慮する (Benjamini-Hochberg 法)

と男性の年齢のみ有意差が残った ( $q = 0.03 < 0.05$ )。

	サルコペニア	男性			p値	年齢調整 p値
		なし	あり	割合		
N		43	21	32.8		
神経障害	なし	6	4	40	0	0.611
	あり	37	17	31.5		
	不明	0	0	0		
腎症	1期	9	8	47.1	0.2933	0.4085
	2期	24	8	25		
	3期	10	5	33.3		
大血管障害	なし	28	12	30	0.8134	0.5394
	心血管障害	10	5	33.3		
	脳血管障害	3	3	50		
	両方	2	1	33.3		
高血圧	なし	6	8	57.1	0.0613	0.0608
	あり	37	13	26		
脂質異常症	なし	6	3	33.3	1	0.8454
	あり	37	18	32.7		
心疾患(CHD除く)	なし	40	21	34.4	0.5418	0.2776
	あり	3	0	0		
肝疾患	なし	6	10	62.5	0.0096*	0.0091*
	脂肪肝	34	11	24.4		
	その他	3	0	0		
腎疾患	なし	42	21	33.3	1	0.2061
	あり	1	0	0		
膵疾患	なし	31	18	36.7	0.3715	0.1892
	あり	12	3	20		
甲状腺疾患	なし	39	19	32.8	1	0.6276
	あり	4	2	33.3		
Smoking	Never	10	5	33.3	0.5201	0.2754
	Ex	29	12	29.3		
	Current	4	4	50		
Alcohol	なし	15	13	46.4	0.0755	0.183
	あり	28	8	22.2		
定期的な運動習慣	なし	11	11	50	0.0659	0.0555
	あり	32	10	23.8		

略語 : CHD; Coronary Heart Disease

\*  $p < 0.05$

表 1-1. サルコペニアの有無別に見た参加者背景 (男性)

		女性			p値	年齢調整 p値
		なし	あり	割合		
N	サルコペニア	17	35	67.3		
神経障害	なし	5	6	54.5	0.4888	0.5648
	あり	12	28	70		
	不明	0	1	100		
腎症	1期	6	13	68.4	0.6242	0.818
	2期	10	17	63		
	3期	1	5	83.3		
大血管障害	なし	16	23	59	0.1617	0.1163
	心血管障害	1	7	87.5		
	脳血管障害	0	3	100		
	両方	0	2	100		
高血圧	なし	7	6	46.2	0.1245	0.1128
	あり	10	29	74.4		
脂質異常症	なし	2	2	50	0.8311	0.3491
	あり	15	33	68.8		
心疾患(CHD除く)	なし	17	33	66	0.813	0.5602
	あり	0	2	100		
肝疾患	なし	3	8	72.7	0.7073	0.6802
	脂肪肝	12	25	67.6		
	その他	2	2	50		
腎疾患	なし	16	33	67.3	1	0.8693
	あり	1	2	66.7		
膵疾患	なし	13	28	68.3	1	0.5032
	あり	4	7	63.6		
甲状腺疾患	なし	14	31	68.9	0.8546	0.6786
	あり	3	4	57.1		
Smoking	Never	11	26	70.3	0.5245	0.9048
	Ex	6	8	57.1		
	Current	0	1	100		
Alcohol	なし	11	30	73.2	0.1682	0.1439
	あり	6	5	45.5		
定期的な運動習慣	なし	7	18	72	0.6904	0.4178
	あり	10	17	63		

略語：CHD; Coronary Heart Disease

\*  $p < 0.05$

表 1-2. サルコペニアの有無別に見た参加者背景（女性）

サルコペニア		男性			女性		
		なし	あり	<i>p</i> 値	なし	あり	<i>p</i> 値
インスリン	なし	26	13	0.912	11	23	0.943
	あり	17	8		6	12	
SU	なし	36	17	0.783	14	28	0.840
	あり	7	4		3	7	
ピグアナイド	なし	23	13	0.524	7	18	0.488
	あり	20	8		10	17	
チアゾリジン	なし	35	16	0.627	16	33	1.000
	あり	8	5		1	2	
$\alpha$ GI	なし	37	14	0.070	15	28	0.462
	あり	6	7		2	7	
グリニド	なし	37	18	0.971	15	32	0.714
	あり	6	3		2	3	
DPP4阻害薬	なし	19	8	0.643	10	12	0.093
	あり	24	13		7	23	
SGLT2阻害薬	なし	27	15	0.495	13	29	0.584
	あり	16	6		4	6	
GLP1-RA	なし	38	19	0.800	13	33	0.059
	あり	5	2		4	2	

略語： $\alpha$ GI； $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬，GLP1-RA；GLP1 受容体作動薬 \*  $p < 0.05$

表 1-3. 入院時の糖尿病治療薬使用状況

サルコペニア	男性				p値	年齢調整 p値
	なし		あり			
	平均	SD	平均	SD		
<b>年齢</b>	72.3	5.3	76.9	5.5	<b>0.0032*</b>	
<b>Alb</b>	4.1	0.3	4.0	0.3	0.0692	0.1774
<b>Hb</b>	14.4	1.6	13.8	1.5	0.1401	0.608
<b>AST</b>	27.7	12.3	25.0	13.2	0.437	0.72
<b>ALT</b>	27.5	17.1	23.2	21	0.4241	0.7952
<b>γ-GTP</b>	50.2	37.7	31.4	25.2	<b>0.0215*</b>	0.2312
<b>TG</b>	165	91.1	133.1	56.6	0.0915	0.2404
<b>T.Chol</b>	176.7	30.4	166.6	38.2	0.2954	0.2849
<b>HDL-C</b>	50.2	15.1	45.8	10.9	0.1927	0.5785
<b>cLDL</b>	95.3	26.2	94.2	36	0.8996	0.6615
<b>BUN</b>	18.5	4.5	19.0	5	0.6824	0.8784
<b>Cre</b>	1.0	0.3	1.0	0.3	0.8756	0.7716
<b>eGFR</b>	62.2	17.1	62.6	18.7	0.943	0.6273
<b>FPG</b>	149.4	39.5	139.7	41.7	0.3805	0.4106
<b>HbA1c(NGSP)</b>	8.4	1.6	9.0	1.5	0.1423	0.2398
<b>GA</b>	22.2	5.8	25.2	4.8	<b>0.0293*</b>	0.1422
<b>CPI</b>	1.3	0.8	1.1	0.7	0.2969	0.3603
<b>HOMA-IR</b>	2.5	1.8	1.6	1.1	0.0501	0.0671
<b>尿蛋白(Alb/Cre)</b>	380.3	760.5	393.3	721.8	0.9471	0.9944

略語：FPG; 空腹時血漿血糖値, GA; グリコアルブミン,

CPI; C ペプチドインデックス, SD; standard deviation

\*  $p < 0.05$

表 2-1. サルコペニアの有無別に見た血液・尿データ (男性)

サルコペニア	女性				p値	年齢調整 p値
	なし		あり			
	平均	SD	平均	SD		
<b>年齢</b>	71.3	4.2	75.7	6.6	<b>0.0055*</b>	
<b>Alb</b>	4.2	0.3	3.9	0.4	<b>0.0039*</b>	<b>0.0199*</b>
<b>Hb</b>	13.5	1.6	12.7	1.4	<b>0.0492*</b>	0.1331
<b>AST</b>	27.4	14.8	27.6	12.6	0.9589	0.7253
<b>ALT</b>	31.6	23.7	28.5	17.2	0.6347	0.9168
<b>γ-GTP</b>	35.3	31.5	46.9	47.8	0.3003	0.3139
<b>TG</b>	126.6	65.8	130.5	68.1	0.842	0.8777
<b>T.Chol</b>	193.8	32.5	181.1	39.6	0.2259	0.266
<b>HDL-C</b>	58.4	15.4	57.7	15.5	0.8766	0.8028
<b>cLDL</b>	110.2	29.8	97.4	32.5	0.1674	0.2572
<b>BUN</b>	15.2	2.9	17.2	5.3	0.0791	0.1907
<b>Cre</b>	0.7	0.1	0.7	0.2	0.7239	0.987
<b>eGFR</b>	69.2	14.7	68.5	18.7	0.8965	0.5616
<b>FPG</b>	154.4	57	135.4	46.3	0.2426	0.3549
<b>HbA1c(NGSP)</b>	8.5	1.1	12.3	22.1	0.3193	0.7355
<b>GA</b>	22.5	4.5	22.6	6.5	0.9531	0.9859
<b>CPI</b>	1.1	0.7	1.4	0.9	0.1788	0.2406
<b>HOMA-IR</b>	3.3	2.4	3.0	3.2	0.7556	0.8672
<b>尿蛋白(Alb/Cre)</b>	80.4	115.2	526.2	1781.2	0.1495	0.2173

略語：FPG; 空腹時血漿血糖値, GA; グリコアルブミン,

CPI; C ペプチドインデックス, SD; standard deviation

\*  $p < 0.05$

表 2-2. サルコペニアの有無別に見た血液・尿データ (女性)

## 2) 血漿中アミノ酸・代謝物濃度変化

年齢調整後、男性では血漿中アミノ酸解析においてサルコペニア群で、必須アミノ酸に低下を認めず、セリン、オルニチンの有意な上昇が観察された (表 3-1)。代謝物ではシスタチオニンの有意な上昇、ホモアルギニンの有意な低下を認めた (表 3-2)。一方女性では必須アミノ酸 (バリン、ロイシン、ヒスチジン、リジン) やアスパラギンが有意に低下していたが (表 3-3)、代謝物に有意差は認められなか

った (表 3-4)。多重性を考慮する (Benjamini-Hochberg 法) と有意差は残らなかった。

サルコペニア	男性				p値	年齢調整 p値
	なし		あり			
	平均	SD	平均	SD		
スレオニン	128.2	28.1	134.8	28.9	0.3877	0.2858
セリン	116.7	21.1	125.9	24.5	0.1526	<b>0.0299*</b>
アスパラギン	48.2	9.1	52.9	8.5	0.0501	0.0892
グルタミン酸	65.6	19.4	55.8	19.5	0.0666	0.1538
グルタミン	564.4	78.1	596.5	53.3	0.0591	0.1391
プロリン	167.2	39.2	180.9	41.3	0.2133	0.247
グリシン	202.7	41.4	218.1	38.4	0.1489	0.1234
アラニン	364.7	86.1	361	80.1	0.8639	0.5894
シトルリン	39.1	10.5	42.3	14.5	0.3699	0.5084
バリン	266.6	38.6	258.8	45.1	0.4992	0.4971
メチオニン	27.6	5.0	26.2	4.4	0.2668	0.378
イソロイシン	82.1	14.1	84.2	18.0	0.6451	0.7579
ロイシン	155.1	23.8	149.6	27.1	0.4319	0.6526
チロシン	65.3	12.0	61.9	15.1	0.3836	0.3333
フェニルアラニン	65.3	7.2	62.6	11.4	0.3275	0.1895
ヒスチジン	84.1	11.5	81.9	12.2	0.492	0.8019
トリプトファン	54.4	7.6	51.8	10.2	0.2982	0.2756
オルニチン	60.1	15.4	69.8	16.6	<b>0.0312*</b>	<b>0.0471*</b>
リジン	219.2	28.5	207.1	35.5	0.1823	0.1619
アルギニン	86.8	18.7	88.9	25.6	0.7443	0.808
アマミノラクタン	27.4	6.4	28.2	9.7	0.7284	0.4924

略語：SD; standard deviation

(単位：μmol/L)

\*p < 0.05

表 3-1. サルコペニアの有無と血漿中アミノ酸濃度 (男性)



サルコペニア	男性				p値	年齢調整 p値
	なし		あり			
	平均	SD	平均	SD		
<b>1-Mehis</b>	7.0	6.1	8.8	12.0	0.5258	0.5877
<b>3-Mehis</b>	6.4	1.9	6.9	1.9	0.2979	0.5715
<b>a-ABA</b>	28.5	6.6	29.0	9.0	0.8458	0.5815
<b>ADMA</b>	0.2	0	0.2	0	0.7093	0.9884
<b>b-ABA</b>	0.3	0.1	0.3	0.1	0.5865	0.9082
<b>b-AiBA</b>	3.9	2.5	4.7	4	0.3804	0.9633
<b>cystathionine</b>	0.2	0.1	0.3	0.2	<b>0.0172*</b>	<b>0.0179*</b>
<b>GABA</b>	0.2	0	0.2	0	0.7388	0.1979
<b>hArg</b>	3.2	1.1	2.5	0.9	<b>0.0084*</b>	<b>0.0053*</b>
<b>Hypro</b>	10.5	3.3	12.4	4.1	0.0705	0.0503
<b>Kyn</b>	2.0	0.6	2.0	0.6	0.904	0.192
<b>N6-acetyl-L-lysine</b>	0.4	0.1	0.4	0.1	0.2045	0.7628
<b>N8-acetyl-spd</b>	0.1	0	0.1	0	0.5128	0.7147
<b>SDMA</b>	0.7	0.2	0.8	0.2	0.2604	0.4914
<b>serotonin</b>	0.1	0.1	0.1	0.1	0.7739	0.8537
<b>Spd</b>	0.1	0.1	0.1	0	0.2036	0.4624

(単位 :  $\mu\text{mol/L}$ )

\*  $p < 0.05$

略語 : 1-MeHis, 1-methyl-L-histidine; 3-MeHis, 3-methyl-L-histidine; aABA, L-2-aminobutyric acid; ADMA, NG,NGdimethyl-L-arginine; aAiBA, 2-aminoisobutyric acid; GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid; hArg, L-homoarginine; Hypro, trans-4-hydroxy-L-proline-2,5,5-d3; Kyn, L-kynurenine; N8-acetyl-spd, N8-acetylspermidine dihydrochloride; SDMA, NG,N0G-Dimethyl-L-arginine; Spd, spermidine; SD, standard deviation.

表 3-2. サルコペニアの有無と血漿中代謝物濃度 (男性)

サルコペニア	女性				p値	年齢調整 p値
	なし		あり			
	平均	SD	平均	SD		
スレオニン	132.2	31.9	120.0	33.1	0.2092	0.2564
セリン	121.0	19.0	116.1	19.9	0.3933	0.4084
アスパラギン	49.2	8.5	44.8	6.1	0.0695	<b>0.0267*</b>
グルタミンサン	58.7	19.1	58.3	20.6	0.9518	0.6232
グルタミン	554.8	58.2	586.1	61.8	0.084	0.1365
プロリン	167.4	49.0	155.4	44.6	0.4015	0.1121
グリシン	216.3	41.0	223.7	74.1	0.6455	0.5834
アラニン	393.4	88.0	371.5	112.6	0.4482	0.1875
シトルリン	31.8	11.5	34.2	12.2	0.4848	0.8262
バリン	260.3	42.4	237.2	34.7	0.0617	<b>0.0319*</b>
メチオニン	25.3	3.6	24.3	4.7	0.4034	0.2697
イソロイシン	75.4	17.6	72.6	12.4	0.5619	0.5483
ロイシン	148.1	30.3	131.0	23.5	0.0504	<b>0.0404*</b>
チロシン	64.1	10.8	63.5	14.8	0.8814	0.7093
フェニルアラニン	62.6	6.0	62.1	10.3	0.8474	0.3688
ヒスチジン	80.0	8.8	74.4	10.5	0.0506	<b>0.0311*</b>
トリプトファン	52.2	8.4	49.9	10.3	0.378	0.194
オルニチン	63.6	16.8	60.2	14.2	0.484	0.6427
リジン	220.2	24.3	199.0	23.3	<b>0.0053*</b>	<b>0.0068*</b>
アルギニン	85.4	25.7	82.6	18.5	0.6844	0.7499
Aアミノラクサン	30.3	11.1	25.5	6.3	0.1101	0.1017

略語：SD; standard deviation

(単位：μmol/L)

\* p < 0.05

表 3-3. サルコペニアの有無と血漿中アミノ酸濃度 (女性)

サルコペニア	女性				p値	年齢調整 p値
	なし		あり			
	平均	SD	平均	SD		
<b>1-Mehis</b>	7.1	4.6	6.5	5.6	0.726	0.6848
<b>3-Mehis</b>	5.0	1.2	5.7	2.1	0.1573	0.2957
<b>a-ABA</b>	31.4	11.3	26.9	6.8	0.154	0.1521
<b>ADMA</b>	0.2	0	0.2	0	0.1252	0.1257
<b>b-ABA</b>	0.3	0.1	0.3	0.1	0.7229	0.7222
<b>b-AiBA</b>	3.7	2.5	2.8	2.5	0.2681	0.2186
<b>cystathionine</b>	0.3	0.4	0.2	0.2	0.5059	0.2104
<b>GABA</b>	0.2	0	0.2	0	0.0593	0.1283
<b>hArg</b>	2.5	0.8	2.5	1.1	0.9982	0.8406
<b>Hypro</b>	9.6	2.9	9.9	3.1	0.7289	0.8349
<b>Kyn</b>	1.8	0.5	1.9	0.5	0.6809	0.7244
<b>N6-acetyl-L-lysine</b>	0.3	0.1	0.3	0.1	0.4253	0.7901
<b>N8-acetyl-spdl</b>	0.1	0	0.1	0	0.1003	0.1847
<b>SDMA</b>	0.6	0.1	0.6	0.2	0.7576	0.9634
<b>serotonin</b>	0.1	0	0.1	0.1	0.8367	0.9875
<b>Spdl</b>	0.1	0	0.1	0	0.782	0.8297

(単位 :  $\mu\text{mol/L}$ )

\*  $p < 0.05$

略語 : 1-MeHis, 1-methyl-L-histidine; 3-MeHis, 3-methyl-L-histidine; aABA, L-2-aminobutyric acid; ADMA, NG,NGdimethyl-L-arginine; aAiBA, 2-aminoisobutyric acid; GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid; hArg, L-homoarginine; Hypro, trans-4-hydroxy-L-proline-2,5,5-d3; Kyn, L-kynurenine; N8-acetyl-spdl, N8-acetylspermidine dihydrochloride; SDMA, NG,N0G-Dimethyl-L-arginine; Spdl, spermidine; SD, standard deviation.

表 3-4. サルコペニアの有無と血漿中代謝物濃度 (女性)

### 3) サルコペニアの有無と食品摂取

次に食事摂取状況とサルコペニアの関連について男女別に解析を行った。

食品群別、食品成分別いずれにおいても、年齢補正後、男性では摂取量に有意な差を認めず、一方女性ではサルコペニア群において、食品群別では、いも類・卵類の摂取量の有意な低下を、食品成分別では、セレン、クロム、ビオチンの有意な低下

が認められた（表 4-1～5-2）。多重性を考慮する（Benjamini-Hochberg 法）と有意差は残らなかった。

サルコペニア	男性				p値	年齢調整 p値
	なし		あり			
	平均	SD	平均	SD		
01.穀類（めし、ゆで麺等）	379.2	121.9	368.9	94.4	0.7123	0.8447
02.いも類	33.6	29.0	29.8	30.5	0.6381	0.2377
05.緑黄色野菜	66.3	39.7	69.2	35.1	0.7649	0.7081
06.その他の野菜	165.7	75.4	144	58.5	0.2125	0.2217
09.海藻類	3.1	2.5	3.2	2.9	0.9304	0.8949
10.豆類	65.8	48.5	54.8	40.6	0.3448	0.4223
11.魚介類	64.0	37.1	64.1	39.0	0.9935	0.8236
12.肉類	85.2	52.7	80.3	49.3	0.7166	0.7869
13.卵類	39.6	20.1	31.6	22.9	0.1814	0.2409
14.乳類	201.1	113.9	177	225.9	0.6479	0.4139
07.果実類	133.8	142	135.5	115.7	0.9593	0.9
16.菓子類	53.3	49.2	59.4	89.1	0.7735	0.8013
17.嗜好飲料	305.9	308.3	199.4	459.2	0.3439	0.5713
03.砂糖・甘味料類	7.5	6.0	8.2	6.8	0.6709	0.8391
04.種実類	7.0	10.7	8.0	16.9	0.8055	0.5876
15.油脂類	12.6	7.8	14.2	9.8	0.5041	0.3649
18.調味料・香辛料類	22.0	9.6	24.7	11.7	0.3768	0.4296
01-1.米類（めし）	233.3	133.7	266.0	121.4	0.3326	0.5299
01-2.パン類（菓子パン除）	43.4	37.1	36.4	33.5	0.4513	0.6245
01-3.麺類（ゆで麺）	102.5	80.9	66.5	52.5	<b>0.0368*</b>	0.2333
06-1.その他の野菜・きのこ類	140.3	66.5	127.1	54.2	0.399	0.2927
06-2..漬け物類	21.7	26.7	13.3	18.6	0.149	0.4189
06-3.佃煮類	3.7	3.6	3.7	4.4	0.9898	0.8415
11-1.魚介類（小魚除）	60.7	35.9	60.5	39.9	0.9825	0.7941
11-2.小魚	3.2	4.5	3.5	4.7	0.8028	0.7768
14-1.牛乳	121.7	101.6	130.0	193.9	0.8558	0.9538
14-2.その他の乳製品	79.4	71.8	47.0	73.3	0.1023	0.0961
17-1.アルコール	256.1	318.3	73.0	160.1	<b>0.0032*</b>	0.0774
17-2.その他の嗜好飲料	49.8	90.0	126.4	348.4	0.3324	0.1811

略語：SD; standard deviation

\*  $p < 0.05$

表 4-1. サルコペニアの有無と食品摂取量（食品群 18 分類摂取量）（男性）

サルコペニア	女性					
	なし		あり		p値	年齢調整 p値
	平均	SD	平均	SD		
01.穀類 (めし、ゆで麺等)	290.3	98.2	315.0	106.4	0.4135	0.5517
02.いも類	41.8	24.0	26.1	26.4	<b>0.0389*</b>	<b>0.0284*</b>
05.緑黄色野菜	88.2	33.8	80.6	43.1	0.491	0.6624
06.その他の野菜	175.8	50.5	176.8	83.0	0.9605	0.6837
09.海藻類	5.4	2.9	3.7	3.2	0.0713	0.162
10.豆類	78.8	38.1	59.1	49.5	0.122	0.4045
11.魚介類	61.0	24.5	59.9	33.3	0.8907	0.8238
12.肉類	84.4	35.0	66.1	43.4	0.111	0.2502
13.卵類	41.6	12.2	30.3	17.2	<b>0.0092*</b>	<b>0.0286*</b>
14.乳類	181.1	119.1	198.1	122.4	0.6352	0.3649
07.果実類	154.2	81.0	118.2	128.3	0.2248	0.1234
16.菓子類	40.1	28.6	37.7	34.5	0.7949	0.9994
17.嗜好飲料	82.1	113.7	44.0	78.8	0.2267	0.1011
03.砂糖・甘味料類	9.6	4.6	10.2	6.5	0.738	0.9396
04.種実類	9.5	11.0	6.3	10.0	0.3262	0.3067
15.油脂類	12.7	7.8	10.7	5.9	0.3713	0.3674
18.調味料・香辛料類	21.5	8.0	22.4	15.0	0.783	0.8939
01-1.米類 (めし)	156.3	81.5	213.9	121.7	<b>0.0496*</b>	0.1775
01-2.パン類 (菓子パン除)	43.3	24.8	39.4	27.3	0.6115	0.807
01-3.麺類 (ゆで麺)	90.8	78.8	61.8	55.7	0.1865	0.209
06-1.その他の野菜・きのこ類	155.6	53.2	154.9	84.5	0.9715	0.7215
06-2..漬け物類	16.4	20.4	18.3	17.0	0.7403	0.7546
06-3.佃煮類	3.8	3.3	3.5	3.6	0.7656	0.4598
11-1.魚介類 (小魚除)	56.1	25.7	53.6	33.0	0.7662	0.7514
11-2.小魚	4.9	3.4	6.2	7.9	0.386	0.6659
14-1.牛乳	105.1	121.8	131.1	111.8	0.4655	0.2967
14-2.その他の乳製品	75.9	46.3	67.0	60.2	0.5599	0.8404
17-1.アルコール	36.5	71.6	13.7	38.1	0.2333	0.1473
17-2.その他の嗜好飲料	45.5	106.5	30.3	64.5	0.5918	0.3459

略語：SD; standard deviation

\*  $p < 0.05$

表 4-2. サルコペニアの有無と食品摂取量 (食品群 18 分類摂取量) (女性)

サルコペニア	男性				p値	年齢調整 p値
	なし		あり			
	平均	SD	平均	SD		
02.エネルギー	2087.8	477.2	1924.5	538.6	0.2453	0.3549
04.たんぱく質	73.4	16.1	68.6	18.8	0.3254	0.4087
08.飽和脂肪酸	22.2	7.5	20.5	13.4	0.5975	0.4395
16.食物繊維総量	14.1	3.9	13.5	4.6	0.6388	0.7628
19.カリウム	2540.2	677.1	2437.7	870.0	0.6384	0.6521
20.カルシウム	606.0	161.5	559.4	308.8	0.5221	0.3269
21.マグネシウム	266.8	69.7	251.4	83.4	0.4722	0.5839
22.リン	1112.7	244.9	1039.5	367.5	0.4146	0.3654
23.鉄	7.6	1.9	7.2	2.2	0.4364	0.5492
24.亜鉛	8.1	2.0	7.9	2.3	0.7074	0.6857
25.銅	1.1	0.3	1.1	0.3	0.8941	0.8827
26.マンガン	2.8	0.9	2.7	0.7	0.5585	0.6621
27.ヨウ素	619.6	414.4	634.2	477.1	0.9053	0.9287
28.セレン	74.9	17.5	66.2	15.9	0.0527	0.1747
29.クロム	8.2	2.4	7.7	3.8	0.6165	0.4951
30.モリブデン	157.8	57.5	158.6	58.7	0.9564	0.9063
36.レチノール活性当量	469.0	161.4	450.9	180.0	0.6984	0.6868
37.ビタミンD	6.3	2.7	6.1	2.8	0.8549	0.8807
38.α-トコフェロール	7.4	2.0	7.3	3.2	0.9145	0.7782
42.ビタミンK	230.7	88.1	214.9	87.0	0.4987	0.5882
43.ビタミンB1	1.1	0.3	1.0	0.3	0.2690	0.4189
44.ビタミンB2	1.3	0.3	1.2	0.5	0.2611	0.2282
46.ナイアシン当量	31.7	7.9	29.8	8.2	0.3870	0.5858
47.ビタミンB6	1.3	0.4	1.2	0.3	0.2390	0.3884
48.ビタミンB12	6.3	2.5	6.1	2.8	0.7734	0.8520
49.葉酸	297.7	88.3	275.7	95.4	0.3809	0.4322
50.パントテン酸	6.1	1.5	5.7	2.0	0.4570	0.3991
51.ビオチン	36.7	11.1	34.1	14.5	0.4730	0.5738
52.ビタミンC	89.2	36.4	86.3	30.2	0.7365	0.7266
53.食塩相当量	10.1	3.1	9.4	2.4	0.3291	0.5205

略語：SD; standard deviation

\* $p < 0.05$

表 5-1. サルコペニアの有無と食品摂取量（食品成分摂取量）（男性）

サルコペニア	女性				p値	年齢調整 p値
	なし		あり			
	平均	SD	平均	SD		
02.エネルギー	1760.5	250.5	1638.3	361.6	0.1631	0.3212
04.たんぱく質	70.8	11.1	63.1	13.6	<b>0.0343*</b>	0.1497
08.飽和脂肪酸	20.6	5.2	18.4	5.8	0.1774	0.4188
16.食物繊維総量	15.2	2.7	13.6	3.6	0.0625	0.2564
19.カリウム	2642.6	471.2	2341.0	607.7	0.0567	0.1961
20.カルシウム	603.6	155.6	564.6	167.3	0.4142	0.8951
21.マグネシウム	272.4	40.6	237.6	61.4	<b>0.0190*</b>	0.1351
22.リン	1076.6	180.2	982.9	230.3	0.1172	0.3761
23.鉄	8.1	1.1	6.9	1.7	<b>0.0056*</b>	0.0739
24.亜鉛	7.8	1.2	7.2	1.5	0.1277	0.3694
25.銅	1.1	0.2	1.0	0.2	0.0687	0.1673
26.マンガン	2.7	0.4	2.5	0.6	0.1880	0.3478
27.ヨウ素	984.4	489.9	714.8	516.6	0.0764	0.1573
28.セレン	71.9	13.5	61.5	14.1	<b>0.0149*</b>	<b>0.0495*</b>
29.クロム	8.2	1.3	6.6	2.2	<b>0.0025*</b>	<b>0.0210*</b>
30.モリブデン	144.3	33.8	144.6	45.4	0.9812	0.7993
36.レチノール活性当量	541.2	151.2	485.6	143.9	0.2159	0.7997
37.ビタミンD	6.2	1.5	6.1	2.4	0.9141	0.8589
38.α-トコフェロール	7.8	1.4	6.8	1.8	<b>0.0423*</b>	0.2032
42.ビタミンK	270.2	63.3	236.8	91.6	0.1336	0.7217
43.ビタミンB1	1.1	0.2	0.9	0.2	<b>0.0158*</b>	0.0682
44.ビタミンB2	1.3	0.3	1.1	0.3	0.0769	0.2256
46.ナイアシン当量	30.4	4.9	26.8	6.4	<b>0.0323*</b>	0.1271
47.ビタミンB6	1.3	0.2	1.1	0.3	<b>0.0308*</b>	0.1050
48.ビタミンB12	6.4	1.6	6.0	2.3	0.4097	0.5145
49.葉酸	328.9	63.5	291.4	82.9	0.0789	0.3836
50.パントテン酸	5.8	1.1	5.3	1.2	0.0987	0.2467
51.ビオチン	37.6	7.2	31.1	8.9	<b>0.0081*</b>	<b>0.0321*</b>
52.ビタミンC	103.5	25.3	90.0	35.5	0.1214	0.2595
53.食塩相当量	10.0	2.3	9.8	3.2	0.8149	0.8616

略語：SD; standard deviation

\*  $p < 0.05$

表 5-2. サルコペニアの有無と食品摂取量（食品成分摂取量）（女性）

## <考察>

本研究では糖尿病を有するサルコペニアにおける血漿中アミノ酸及び代謝物の検討を行った。

男性のサルコペニア群では、血漿中セリン、オルニチン、シスタチオニン、ホモアルギニン濃度で変化が見られた。血漿中セリン、オルニチン、シスタチオニンが有意に上昇していたことから、骨格筋におけるアミノ酸代謝・エネルギー代謝障害に伴い利用されない一部のアミノ酸が血中で高値を示し、一部は尿素回路で代謝されているといった、アミノ酸の利用障害の可能性が示唆された。またホモアルギニンは心血管リスクとの関連が指摘されており<sup>38</sup>、本研究におけるホモアルギニンの低下はサルコペニア群における心血管リスクを見ている可能性がある。これらの変化はいずれも非糖尿病サルコペニア症例では報告されていない変化であり、少なくとも男性において糖尿病特有の変化である可能性が考えられた。

一方男性サルコペニアにおいて、従来報告されている血中 Alb 低下<sup>39</sup>、ロイシン、イソロイシンの低下<sup>31</sup>は観察されなかった。ロイシン、イソロイシンはいずれも分岐鎖アミノ酸に属し、筋組織の主要成分を構成しており、mTOR を介してタンパク合成を促進するとされている<sup>40</sup>。男性において低下が認められなかった要因として、食事療法不順守による過剰摂取も考えられたが、食事摂取量の検討では総エネルギー摂取量を含めいずれの食品でもコントロール群と差は認められず、食



事以外の要因があると考えられた。

これまでインスリン抵抗性を有する、サルコペニアのない糖尿病患者では血漿中分岐鎖アミノ酸濃度の上昇が報告されている<sup>33 34</sup>。これはインスリン抵抗性によりインスリンの持つ異化抑制作用が機能せず、骨格筋のタンパク分解が増加するためと考えられている<sup>41 42 43</sup>。本研究においてインスリン抵抗性の存在が見かけ上、サルコペニアに伴う分岐鎖アミノ酸濃度低下をマスクした可能性は否定できない。しかし本研究のサルコペニア群では、コントロール群と比較し、インスリン抵抗性指標(HOMA-IR, 腹囲)の有意な上昇は確認されなかった。

男性において先行研究と異なる結果となった背景として以下の3点が考えられる。1つめはサルコペニア群のうち、サルコペニアの診断基準を満たした症例は4人であり17名はプレサルコペニアと、軽症者が約8割を占めていた。今後サルコペニアの対象者を増やして検討する必要がある。2つめはインスリン使用者が39%と多く、インスリン使用によるタンパク同化促進作用が結果に影響した可能性が否定できない。未治療の糖尿病患者で検討することが理想だが、それが不可能な場合であっても、今後罹病期間が短くインスリンを使用していない、薬剤の影響が少ない高齢者を対象として検討する必要がある。3つめとしてはサルコペニアの病態についてはまだ不確定のことが多く、検討できていない交絡因子が存在する可能性がある。

他方女性では従来サルコペニアで報告されている低 Alb、アスパラギン、バリン、ロイシン、ヒスチジン、リジンの有意な低下を認めた。血中 Alb 低下についてはこれまでも、性差を考慮した解析でサルコペニアとの関連<sup>39</sup>や SMI 低下との関連<sup>44</sup>、握力との関連<sup>34</sup>が指摘されており、本研究も同様の結果であった。また血漿中アミノ酸濃度の変化についても一般住民を対象とした先行研究の結果<sup>32</sup>と一致しており、少なくとも見かけ上は糖尿病の病態の影響は大きくはないと考えられた。

女性のサルコペニア群における低栄養の原因として、食事の検討では、いも類・卵類、ビタミン、微量元素の摂取低下を認めており、栄養摂取低下の影響を受けている可能性が考えられた。先行研究において女性は男性と比較し筋タンパク合成速度が高いとされているが<sup>45,46</sup>、これは筋タンパクの異化亢進と並行して起こっている可能性が指摘されている<sup>47</sup>。コホート研究において、高タンパク摂取は女性でのみ将来の除脂肪量減少抑制に関連があったとの報告もあり<sup>47</sup>、女性では男性より食事摂取の影響を受けやすい可能性がある。今回の調査でサルコペニアの女性で摂取低下を認めた卵は、糖尿病を有さないサルコペニアの先行研究においてもその摂取の有用性が示唆されている<sup>48</sup>。卵は本研究で血中濃度の低下が見られた分岐鎖アミノ酸、アスパラギンを多く含んだ食材であり、介入として有効な可能性も考えられた。

近年サルコペニアにおいて注目されている、血漿中アラニン、グルタミン酸について、本研究では男女ともにサルコペニア群で特徴的な変化は認められなかった。アラニン、グルタミン酸は共に糖原性アミノ酸で、筋肉エネルギー代謝の重要な中間体であり<sup>49,50,51</sup>、これらの循環プールは骨格筋の機能障害を示している可能性が指摘されている<sup>52,53</sup>。一方でアラニン、グルタミン酸はインスリン抵抗性と正の関連が指摘されており、コホート研究でも糖尿病のリスクとして報告されている<sup>54,55</sup>。本研究では、コントロール群、サルコペニア群共にインスリン抵抗性を有する症例が多く、差がつかなかった可能性がある。

本研究にはいくつかの **limitation** が存在する。1 つめに本研究は横断研究であり、因果関係や時間的变化については不明である。2 つめに教育入院を要した症例を対象としており、当科の教育入院患者の特性は十分反映されているが、外来のみで加療されている高齢 2 型糖尿病患者とは背景が異なる可能性がある。3 つめに単施設研究のため、日本人全般に本研究結果をそのまま当てはめることは難しい。4 つめに普段の運動・身体活動状況が詳細に検討できていない。5 つめにサルコペニアに関係する特に性差が報告されているホルモン値のデータがなく、男女で異なる結果が出た理由について十分な考察ができない。最後に人数が少数でありサルコペニアとプレサルコペニアに分けた検討ができていない。今後はこれらを踏まえ、外来のみで加療されている高齢 2 型糖尿病患者にも対象を広げた上で、複数の施設

で人数を増やした前向き研究を行い、その際には定量的な日常身体活動度やホルモン値についても評価する必要がある。糖尿病を病態別に層別化し解析したり、糖尿病を有さない者をコントロールとして比較することで、糖尿病合併サルコペニアの病態と糖尿病患者におけるサルコペニアリスクについて更なる検討が必要と考えられる。

### <結語>

糖尿病を有するサルコペニアについて血漿中アミノ酸、代謝物について検討を行った。男性では栄養状態に差はなく、利用障害の存在が示唆され、糖尿病を有さないサルコペニアの血漿中アミノ酸プロファイルとは異なる結果を示した。女性では糖尿病を有さないサルコペニアと類似の傾向を示し、栄養摂取量低下を認めた。

今後は糖尿病の病態別の前向き研究、及び健常者をコントロールとした研究により更に糖尿病を有するサルコペニアの病態について検討を行う必要がある。

## <謝辞>

今回の研究を実施する機会を頂き、ご指導、ご鞭撻を賜りました東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科教授山内敏正先生に厚く御礼申し上げます。

研究を遂行するにあたり多大なるご指導を頂きました東京大学医学部附属病院病態栄養治療部長の窪田直人先生、ご助言ディスカッション賜りました東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科相原允一先生、東京大学医学部附属病院病態栄養治療部関根里恵副部長、澤田実佳主任、東京大学医学系研究科生物統計学分野大庭幸治先生、検体処理にご協力下さいました実験助手の長野あゆ美さん、東京大学医学部附属病院検査部の皆さまに心より御礼申し上げます。

## <引用文献>

1. 厚生労働省 “平成 28 年国民健康・栄養調査報告”  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000681180.pdf> (2020 年 12 月 25 日)
2. 厚生労働省 ”平成 29 年患者調査”  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/toukei.pdf>(2020 年 12 月 25 日)
3. 医療経済研究機構 ”平成 16 年度社会保険庁による委託事業政府管掌健康保険における医療費等に関する調査研究”  
<https://www.ihep.jp/wp-content/uploads/current/report/study/69/h16-12.pdf>  
(2020 年 12 月 25 日) .
4. Rosenberg, I. H., Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* **1997**, *127* (5 Suppl), 990S-991S.
5. Cruz-Jentoft, A. J.; Baeyens, J. P.; Bauer, J. M.; Boirie, Y.; Cederholm, T.; Landi, F.; Martin, F. C.; Michel, J. P.; Rolland, Y.; Schneider, S. M.; Topinkova, E.; Vandewoude, M.; Zamboni, M.; European Working Group on Sarcopenia in Older, P., Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* **2010**, *39* (4), 412-23.
6. Chen, L. K.; Liu, L. K.; Woo, J.; Assantachai, P.; Auyeung, T. W.; Bahyah, K. S.; Chou, M. Y.; Chen, L. Y.; Hsu, P. S.; Krairit, O.; Lee, J. S.; Lee, W. J.;

Lee, Y.; Liang, C. K.; Limpawattana, P.; Lin, C. S.; Peng, L. N.; Satake, S.; Suzuki, T.; Won, C. W.; Wu, C. H.; Wu, S. N.; Zhang, T.; Zeng, P.; Akishita, M.; Arai, H., Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* **2014**, *15* (2), 95-101.

7. Yoshida, D.; Suzuki, T.; Shimada, H.; Park, H.; Makizako, H.; Doi, T.; Anan, Y.; Tsutsumimoto, K.; Uemura, K.; Ito, T.; Lee, S., Using two different algorithms to determine the prevalence of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int* **2014**, *14* Suppl 1, 46-51.

8. Yoshimura, N.; Muraki, S.; Oka, H.; Iidaka, T.; Kodama, R.; Kawaguchi, H.; Nakamura, K.; Tanaka, S.; Akune, T., Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int* **2017**, *28* (1), 189-199.

9. Zhang, X.; Huang, P.; Dou, Q.; Wang, C.; Zhang, W.; Yang, Y.; Wang, J.; Xie, X.; Zhou, J.; Zeng, Y., Falls among older adults with sarcopenia dwelling in nursing home or community: A meta-analysis. *Clin Nutr* **2020**, *39* (1), 33-39.

10. Uemura, K.; Doi, T.; Lee, S.; Shimada, H., Sarcopenia and Low Serum Albumin Level Synergistically Increase the Risk of Incident Disability in Older Adults. *J Am Med Dir Assoc* **2019**, *20* (1), 90-93.

11. Beaudart, C.; Zaaria, M.; Pasleau, F.; Reginster, J. Y.; Bruyere, O., Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **2017**, *12* (1), e0169548.
12. Morley, J. E.; Anker, S. D.; von Haehling, S., Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **2014**, *5* (4), 253-9.
13. Verdijk, L. B.; Dirks, M. L.; Snijders, T.; Prompers, J. J.; Beelen, M.; Jonkers, R. A.; Thijssen, D. H.; Hopman, M. T.; Van Loon, L. J., Reduced satellite cell numbers with spinal cord injury and aging in humans. *Med Sci Sports Exerc* **2012**, *44* (12), 2322-30.
14. Wang, C.; Nieschlag, E.; Swerdloff, R.; Behre, H. M.; Hellstrom, W. J.; Gooren, L. J.; Kaufman, J. M.; Legros, J. J.; Lunenfeld, B.; Morales, A.; Morley, J. E.; Schulman, C.; Thompson, I. M.; Weidner, W.; Wu, F. C.; International Society of, A.; International Society for the Study of Aging, M.; European Association of, U.; European Academy of, A.; American Society of, A., Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* **2009**, *55* (1), 121-30.
15. Haren, M. T.; Siddiqui, A. M.; Armbrecht, H. J.; Kevorkian, R. T.; Kim, M.



- J.; Haas, M. J.; Mazza, A.; Kumar, V. B.; Green, M.; Banks, W. A.; Morley, J. E., Testosterone modulates gene expression pathways regulating nutrient accumulation, glucose metabolism and protein turnover in mouse skeletal muscle. *Int J Androl* **2011**, *34* (1), 55-68.
16. Cesari, M.; Kritchevsky, S. B.; Baumgartner, R. N.; Atkinson, H. H.; Penninx, B. W.; Lenchik, L.; Palla, S. L.; Ambrosius, W. T.; Tracy, R. P.; Pahor, M., Sarcopenia, obesity, and inflammation--results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr* **2005**, *82* (2), 428-34.
17. Cesari, M.; Penninx, B. W.; Pahor, M.; Lauretani, F.; Corsi, A. M.; Rhys Williams, G.; Guralnik, J. M.; Ferrucci, L., Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2004**, *59* (3), 242-8.
18. von Haehling, S.; Steinbeck, L.; Doehner, W.; Springer, J.; Anker, S. D., Muscle wasting in heart failure: An overview. *Int J Biochem Cell Biol* **2013**, *45* (10), 2257-65.
19. Visser, M.; Deeg, D. J.; Lips, P.; Longitudinal Aging Study, A., Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*

**2003**, 88 (12), 5766-72.

20. Domanski, M.; Ciechanowski, K., Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. *J Aging Res* **2012**, *2012*, 754739.

21. Sharma, D.; Hawkins, M.; Abramowitz, M. K., Association of sarcopenia with eGFR and misclassification of obesity in adults with CKD in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* **2014**, *9* (12), 2079-88.

22. Moon, S. J.; Kim, T. H.; Yoon, S. Y.; Chung, J. H.; Hwang, H. J., Relationship between Stage of Chronic Kidney Disease and Sarcopenia in Korean Aged 40 Years and Older Using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008-2011. *PLoS One* **2015**, *10* (6), e0130740.

23. Hanai, T.; Shiraki, M.; Ohnishi, S.; Miyazaki, T.; Ideta, T.; Kochi, T.; Imai, K.; Suetsugu, A.; Takai, K.; Moriwaki, H.; Shimizu, M., Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* **2016**, *46* (8), 743-51.

24. Kim, G.; Kang, S. H.; Kim, M. Y.; Baik, S. K., Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **2017**, *12* (10), e0186990.

25. Kortebein, P.; Ferrando, A.; Lombeida, J.; Wolfe, R.; Evans, W. J., Effect of

10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *Jama* **2007**, 297 (16), 1772-4.

26. Marquez, D. X.; Hoyem, R.; Fogg, L.; Bustamante, E. E.; Staffileno, B.; Wilbur, J., Physical Activity of Urban Community-Dwelling Older Latino Adults. *J Phys Act Health* **2011**, 8 (s2), S161-s170.

27. Leenders, M.; Verdijk, L. B.; van der Hoeven, L.; Adam, J. J.; van Kranenburg, J.; Nilwik, R.; van Loon, L. J., Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc* **2013**, 14 (8), 585-92.

28. Sinclair, A.; Morley, J. E.; Rodriguez-Manas, L.; Paolisso, G.; Bayer, T.; Zeyfang, A.; Bourdel-Marchasson, I.; Vischer, U.; Woo, J.; Chapman, I.; Dunning, T.; Meneilly, G.; Rodriguez-Saldana, J.; Gutierrez Robledo, L. M.; Cukierman-Yaffe, T.; Gadsby, R.; Scherthaner, G.; Lorig, K., Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* **2012**, 13 (6), 497-502.

29. Ishii, S.; Tanaka, T.; Akishita, M.; Ouchi, Y.; Tuji, T.; Iijima, K.; Kashiwa study, i., Metabolic syndrome, sarcopenia and role of sex and age: cross-sectional analysis of Kashiwa cohort study. *PLoS One* **2014**, 9 (11), e112718.

30. Toyoshima, K.; Nakamura, M.; Adachi, Y.; Imaizumi, A.; Hakamada, T.; Abe, Y.; Kaneko, E.; Takahashi, S.; Shimokado, K., Increased plasma proline concentrations are associated with sarcopenia in the elderly. *PLoS One* **2017**, *12* (9), e0185206.
31. Ottestad, I.; Ulven, S. M.; Oyri, L. K. L.; Sandvei, K. S.; Gjevestad, G. O.; Bye, A.; Sheikh, N. A.; Biong, A. S.; Andersen, L. F.; Holven, K. B., Reduced plasma concentration of branched-chain amino acids in sarcopenic older subjects: a cross-sectional study. *Br J Nutr* **2018**, *120* (4), 445-453.
32. Yamada, M.; Kimura, Y.; Ishiyama, D.; Nishio, N.; Tanaka, T.; Ohji, S.; Otobe, Y.; Koyama, S.; Sato, A.; Suzuki, M.; Ogawa, H.; Ichikawa, T.; Ito, D.; Arai, H., Plasma Amino Acid Concentrations Are Associated with Muscle Function in Older Japanese Women. *J Nutr Health Aging* **2018**, *22* (7), 819-823.
33. Savolainen, O.; Fagerberg, B.; Vendelbo Lind, M.; Sandberg, A. S.; Ross, A. B.; Bergstrom, G., Biomarkers for predicting type 2 diabetes development-Can metabolomics improve on existing biomarkers? *PLoS One* **2017**, *12* (7), e0177738.
34. Gar, C.; Rottenkolber, M.; Prehn, C.; Adamski, J.; Seissler, J.; Lechner, A., Serum and plasma amino acids as markers of prediabetes, insulin resistance, and incident diabetes. *Crit Rev Clin Lab Sci* **2018**, *55* (1), 21-32.

35. Yang, R.; Zhang, Y.; Shen, X.; Yan, S., Sarcopenia associated with renal function in the patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **2016**, *118*, 121-9.
36. Henningson, R.; Lundquist, I., Arginine-induced insulin release is decreased and glucagon increased in parallel with islet NO production. *Am J Physiol* **1998**, *275* (3), E500-6.
37. <血漿中遊離アミノ酸濃度の基準範囲と試験法の標準化.pdf>.
38. Marz, W.; Meinitzer, A.; Drechsler, C.; Pilz, S.; Krane, V.; Kleber, M. E.; Fischer, J.; Winkelmann, B. R.; Bohm, B. O.; Ritz, E.; Wanner, C., Homoarginine, cardiovascular risk, and mortality. *Circulation* **2010**, *122* (10), 967-75.
39. Rong, Y. D.; Bian, A. L.; Hu, H. Y.; Ma, Y.; Zhou, X. Z., Study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory cytokine IL-6, anti-inflammatory cytokine IL-10. *BMC Geriatr* **2018**, *18* (1), 308.
40. Zhang, S.; Zeng, X.; Ren, M.; Mao, X.; Qiao, S., Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *J Anim Sci Biotechnol* **2017**, *8*, 10.
41. Newgard, C. B.; An, J.; Bain, J. R.; Muehlbauer, M. J.; Stevens, R. D.; Lien, L. F.; Haqq, A. M.; Shah, S. H.; Arlotto, M.; Slentz, C. A.; Rochon, J.; Gallup, D.; Ilkayeva, O.; Wenner, B. R.; Yancy, W. S., Jr.; Eisenson, H.; Musante,

G.; Surwit, R. S.; Millington, D. S.; Butler, M. D.; Svetkey, L. P., A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* **2009**, 9 (4), 311-26.

42. Adeva, M. M.; Calvino, J.; Souto, G.; Donapetry, C., Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids in humans. *Amino Acids* **2012**, 43 (1), 171-81.

43. Chevalier, S.; Marliss, E. B.; Morais, J. A.; Lamarche, M.; Gougeon, R., Whole-body protein anabolic response is resistant to the action of insulin in obese women. *Am J Clin Nutr* **2005**, 82 (2), 355-65.

44. Nasimi, N.; Dabbaghmanesh, M. H.; Sohrabi, Z., Nutritional status and body fat mass: Determinants of sarcopenia in community-dwelling older adults. *Exp Gerontol* **2019**, 122, 67-73.

45. Smith, G. I.; Atherton, P.; Villareal, D. T.; Frimel, T. N.; Rankin, D.; Rennie, M. J.; Mittendorfer, B., Differences in muscle protein synthesis and anabolic signaling in the postabsorptive state and in response to food in 65-80 year old men and women. *PLoS One* **2008**, 3 (3), e1875.

46. Henderson, G. C.; Dhatariya, K.; Ford, G. C.; Klaus, K. A.; Basu, R.; Rizza, R. A.; Jensen, M. D.; Khosla, S.; O'Brien, P.; Nair, K. S., Higher muscle protein synthesis in women than men across the lifespan, and failure of androgen administration to

amend age-related decrements. *FASEB J* **2009**, *23* (2), 631-41.

47. Elstgeest, L. E. M.; Schaap, L. A.; Heymans, M. W.; Hengeveld, L. M.; Naumann, E.; Houston, D. K.; Kritchevsky, S. B.; Simonsick, E. M.; Newman, A. B.; Farsijani, S.; Visser, M.; Wijnhoven, H. A. H.; Health, A. B. C. S., Sex-and race-specific associations of protein intake with change in muscle mass and physical function in older adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* **2020**, *112* (1), 84-95.

48. Smith, A.; Gray, J., Considering the benefits of egg consumption for older people at risk of sarcopenia. *Br J Community Nurs* **2016**, *21* (6), 305-9.

49. Wagenmakers, A. J., Protein and amino acid metabolism in human muscle. *Adv Exp Med Biol* **1998**, *441*, 307-19.

50. Jang, C.; Hui, S.; Zeng, X.; Cowan, A. J.; Wang, L.; Chen, L.; Morscher, R. J.; Reyes, J.; Frezza, C.; Hwang, H. Y.; Imai, A.; Saito, Y.; Okamoto, K.; Vaspoli, C.; Kasprenski, L.; Zsido, G. A., 2nd; Gorman, J. H., 3rd; Gorman, R. C.; Rabinowitz, J. D., Metabolite Exchange between Mammalian Organs Quantified in Pigs. *Cell Metab* **2019**, *30* (3), 594-606 e3.

51. Gancheva, S.; Jelenik, T.; Alvarez-Hernandez, E.; Roden, M., Interorgan Metabolic Crosstalk in Human Insulin Resistance. *Physiol Rev* **2018**, *98* (3), 1371-1415.

52. Jagoe, R. T.; Engelen, M. P., Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* **2003**, *46*, 52s-63s.
53. Ilaiwy, A.; Quintana, M. T.; Bain, J. R.; Muehlbauer, M. J.; Brown, D. I.; Stansfield, W. E.; Willis, M. S., Cessation of biomechanical stretch model of C2C12 cells models myocyte atrophy and anaplerotic changes in metabolism using non-targeted metabolomics analysis. *Int J Biochem Cell Biol* **2016**, *79*, 80-92.
54. Lu, Y.; Wang, Y.; Liang, X.; Zou, L.; Ong, C. N.; Yuan, J. M.; Koh, W. P.; Pan, A., Serum Amino Acids in Association with Prevalent and Incident Type 2 Diabetes in A Chinese Population. *Metabolites* **2019**, *9* (1).
55. Seibert, R.; Abbasi, F.; Hantash, F. M.; Caulfield, M. P.; Reaven, G.; Kim, S. H., Relationship between insulin resistance and amino acids in women and men. *Physiol Rep* **2015**, *3* (5).