

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 小泉千恵

【背景と目的】

近年 2 型糖尿病患者の高齢化が進んでおり、65 歳以上が 7 割を占めている。糖尿病の臨床においては合併症・併存症が問題となるが、患者の高齢化を背景に、従来の血管合併症だけでなくサルコペニアなど高齢者特有の併存症が大きな問題となってきた。

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くサルコペニアを来しやすい。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。こうした悪循環を予防する上でも高齢糖尿病患者に対するサルコペニア対策は重要と考えられる。

近年、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おり、サルコペニア、糖尿病共に血漿中アミノ酸濃度変化について知見が増えつつある。これまで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とする報告が散見されている。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。

【対象と方法】

2018 年 9 月から 2020 年 5 月にかけて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）を対象とし、早朝空腹時の採血・採尿、握力、SMI (Skeletal Muscle Index)、食物摂取頻度調査を行った。サルコペニアの有無により男女別に一般血液・尿検査、血漿中アミノ酸及び代謝物濃度、食事摂取状況を比較した。

【結果】

(症例背景)

AWGS2014 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。年齢は男女と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のコントロール群で肝疾患が有意に多い以外、男女とも合併症、併存疾患、糖尿病治療薬剤数、糖尿病治療内容、インスリン抵抗性、インスリン分泌能、定期的な運動習慣の有無に有意差は認めなかった。血液データは女性でのみサルコペニア群で Alb の有意な低下を認めた。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。

(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。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。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、代謝物に有意差は認められなかった。

(食事摂取状況)

食品群別、食品成分別いずれにおいても、年齢調整後、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を認めた。

【考察】

男性のサルコペニア群では血漿中セリン、オルニチン、シスタチオニンが有意に上昇しており、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、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。

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、ロイシン、イソロイシンの低下は観察されなかった。低下が認められなかった要因として、食事の過剰摂取も検討したが、食事摂取量に差は認められず、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おり、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が、本研究のサルコペニア群ではインスリン抵抗性指標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サルコペニア群のうち、17名がプレサルコペニアと軽症者が約8割を占めていたこと、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こと、検討できていない交絡因子が存在する可能性があることが考えられた。

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、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を行ったところ、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く、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。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、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。

本研究において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は、男女ともに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、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。一方で両アミノ酸はインスリン抵抗性と正の関連が指摘されている。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、因果関係や時間的変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、より多人数での前向き研究を行い、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。