

2型糖尿病患者の療養における新規評価指標の探索  
－ 筋肉量と Fibroblast growth factor21 (FGF21)  
に関する検討 －

弘前大学大学院保健学研究科保健学専攻

提出者氏名： 清水 亮

所 属： 医療生命科学領域 生体機能分野

指導教員： 丹藤 雄介

## 目次

略語一覽 .....	2
序 論 .....	4
方 法 .....	8
結 果 .....	13
考 察 .....	46
謝 辭 .....	53
引用文献 .....	54
英文要旨 .....	63

## 略語一覧

- Alb: アルブミン (albumin)
- ALT: アラニンアミノ基転移酵素 (alanine aminotransferase)
- ASMI: 四肢骨格筋指数 (appendicular skeletal muscle index)
- ASMM: 四肢骨格筋量 (appendicular skeletal muscle mass)
- ASMR: 四肢骨格筋率 (appendicular skeletal muscle ratio)
- AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate transaminase)
- AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia
- BFR: 体脂肪率 (body fat ratio)
- BMI: 体格指数 (body mass index)
- BUN: 尿素窒素 (blood urea nitrogen)
- BDHQ: 簡易型自記式食事歴法質問票 (brief-type self-administered diet history questionnaire)
- CPI: C-ペプチドインデックス (C-peptide index)
- CPK: クレアチンフォスフォキナーゼ (creatine phosphokinase)
- CPR: C ペプチド (C-peptide immunoreactivity)
- Cre: クレアチニン (creatinine)
- C エネルギー比率: 炭水化物 (carbohydrate) エネルギー比率
- DHQ: 自記式食事歴法質問票 (Diet History Questionnaire)
- eGFR: 推定糸球体ろ過量 (estimate glomerular filtration rate)
- FBS: 空腹時血糖 (fasting blood sugar)
- F エネルギー比率: 脂質 (Fat) エネルギー比率
- GA: グリコアルブミン (glycoalbumin)
- Hb: ヘモグロビン (hemoglobin)
- HbA1c: ヘモグロビン A1c (hemoglobin A1c)
- HDL: HDL コレステロール (high density lipoprotein cholesterol)

HOMA-R: インスリン抵抗性指標 (homeostasis model assessment of insulin resistance)

HOMA- $\beta$ : インスリン分泌能指標 (homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell function)

IRG: 膵グルカゴン免疫活性 (immunoreactive glucagon)

IRI: インスリン免疫活性 (immunoreactive insulin)

LDL: LDL コレステロール (low density lipoprotein cholesterol)

n-3 PUFA: n-3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3 polyunsaturated fatty acid)

n-6 PUFA: n-6 系多価不飽和脂肪酸 (n-6 polyunsaturated fatty acid)

P エネルギー比率: たんぱく質 (Protein) エネルギー比率

QOL: 生活の質 (Quality of life; QOL)

SMM: 骨格筋量 (skeletal muscle mass)

SMR: 骨格筋率 (skeletal muscle ratio), SMR/体重

TC: 総コレステロール (total cholesterol)

TG: トリグリセリド (triglyceride)

T2DM: 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus)

UA: 尿酸値 (uric acid)

3-HB: 3-ヒドロキシ酪酸 (3-hydroxybutyric acid)

$\gamma$ -GTP:  $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -glutamyltransferase)

## 序 論

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態とする代謝疾患群をいう。International Diabetes Federation の報告によると、世界の成人の糖尿病有病者数は 2015 年で 4 億 1500 万人に達し、2040 年には 6 億 4200 万人に及ぶと予想されている<sup>1)</sup>。日本における糖尿病の総患者数は、2014 年の調査において 316 万 6,000 人と、過去最多となったことが報告されている<sup>2)</sup>。糖尿病の中でも 2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus; T2DM)は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子および加齢が加わり発症するものであり、糖尿病患者の大部分は T2DM である。T2DM の治療法には、食事療法、運動療法、薬物療法があり、それらの目的は良好な血糖コントロールを維持し、糖尿病性合併症や心血管イベントを予防することで、生活の質(Quality of life; QOL)の向上に資することにある。高血糖状態の是正には、インスリン抵抗性の改善を必要とし、インスリン抵抗性は肥満により惹起される。食事療法は、全ての T2DM 患者が取り組む必要があり、肥満の改善や適正な体重の維持において、その実践が不可欠である。

他方、日本は、2016 年の高齢化率が 27.3%と過去最高となった超高齢社会であり、世界でも類をみない速さで高齢化が進行している<sup>3)</sup>。高齢者では加齢にともない、耐糖能など種々の身体機能低下がみられ、特に加齢にともなう筋肉量減少と筋力または身体能力の低下を特徴とする症候群はサルコペニアと呼ばれる<sup>4)</sup>。その判定基準については複数提唱されているが、現在本邦では Asian Working Group for Sarcopenia(AWGS)が報告したもの<sup>5)</sup>を基準とすることが共通認識となっており、判定項目は、年齢、四肢骨格筋量/身長<sup>2</sup>で求めた四肢骨格筋指数(appendicular skeletal mass index; ASMI)、握力又は歩行速度である。

T2DM はサルコペニアを起しやすという報告が複数ある。2010 年の韓国人約 800 名を対象とした報告<sup>6)</sup>では、T2DM 患者群と対照群におけるサルコペニア有病率が、それぞれ 15.7%及び 6.9%であり、T2DM がサルコペニアのリスク

増加に関連していることが示された。2013年のインド人を対象とした報告<sup>7)</sup>では、ASMIが基準より低値であった割合は、糖尿病の有無でそれぞれ39.5%と15.8%であり、糖尿病が独立して四肢骨格筋量と関連していることが示されている。さらに2016年には、60歳以上の中国人1090人を対象とした研究<sup>8)</sup>で、健常対照群とT2DM患者群において、サルコペニアの罹患率が11.2%、14.8%とT2DM患者群が有意に高いことに加え、ASMIのみが低値である前サルコペニアの出現率に関しても8.4%、14.4%とT2DM患者群が高く、高齢T2DMはサルコペニアおよび前サルコペニアのリスク増加と関連することが示されている。

T2DMがサルコペニアをきたすメカニズムとしては、神経障害の重症化による筋力低下<sup>9)</sup>や、筋の線維密度の減少と軸索消失後における不完全な再神経支配<sup>10)</sup>の他に、インスリン抵抗性の亢進が考えられている。インスリンは蛋白同化作用を有し、筋蛋白合成を促進することが報告されている<sup>11)</sup>。インスリン刺激による筋蛋白合成の変化量と、インスリン抵抗性の指標であるhomeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR)との間に負の相関があることが報告されており、T2DM患者が骨格筋蛋白質の代謝に関わるインスリン感受性が低下することが示されている<sup>12)</sup>。T2DMに肥満を有する場合には、脂肪組織にマクロファージが浸潤したことで産生される炎症性サイトカインが、インスリン抵抗性や筋力減少を増長すると考えられている<sup>13)</sup>。さらに、体重に対する骨格筋量の比率が10%増加するごとに、HOMA-IRが11%低下することが示されており<sup>14)</sup>、T2DM患者では筋肉量を保つことがサルコペニアへの対策になるだけでなく、病態を改善する可能性がある。

これらのことから、T2DM患者では、肥満を改善する場合でも体重のみでなく筋肉量に留意した食事療法や運動療法を実践することが望ましいと考えられる。我々はこれまでに、高頻度に肥満者が存在するT2DM患者の筋肉量の評価指標として、ASMIは不十分であることを報告してきた<sup>15)</sup>。現在、肥満とサルコペニアが併存するサルコペニア肥満の判定に関して共通認識された基準はないものの、生体インピーダンス法で体組成を測定した場合、骨格筋量(skeletal muscle mass; SMM)/体重で算出した骨格筋率(skeletal mass ratio; SMR)で判定している研

究が散見される<sup>16)</sup>。加えて、サルコペニアの基準では、四肢の骨格筋に的を絞った ASMI を用いていることから、四肢骨格筋量(appendicular skeletal muscle mass; ASMM)/体重で算出した四肢骨格筋率(appendicular skeletal mass index; ASMR) も筋肉量を評価する上で有用であることが考えられる。

近年、糖尿病を含めた代謝異常の改善作用を有する内因子として線維芽細胞増殖因子 21(fibroblast growth factor 21: FGF21)が注目されている。多機能性細胞間シグナル因子である FGF は 22 種類存在し、FGF21 は内分泌ホルモン様因子としての特徴<sup>17)</sup>をもつ。FGF21 は、染色体上の 19q13.33 に位置しており、4 つのエクソンから構成され、209 アミノ酸残基をコードしている<sup>18)</sup>。肝臓、脂肪組織、膵臓、骨格筋等で発現している<sup>19,20)</sup>が、生理条件下における血液中の FGF21 はほぼ全て肝臓に由来する<sup>19)</sup>。FGF21 の受容体は、主に FGF 受容体(FGF receptor: FGFR)1c と補蛋白である  $\beta$ Klotho から構成される<sup>17,21)</sup>。FGFR1c は、肝臓以外の組織で広く発現しているのに対し、 $\beta$ Klotho は、肝臓、白色脂肪組織、褐色脂肪組織、脳、膵臓と比較的限定されていることから、肝臓以外の  $\beta$ Klotho を発現している臓器が、FGF21 の標的臓器とされている。肝臓への FGF21 の作用は直接的ではなく、脳、主に視床下部を経て神経を介して伝わる<sup>22)</sup>。

FGF21 過剰発現マウスにおいて、インスリン抵抗性の改善や血中中性脂肪濃度の低下、体重増加抑制効果、脂質利用能の亢進、肝臓における中性脂肪蓄積の抑制などが示され<sup>23)</sup>、加えて糖尿病を発症したサルにおいても、FGF21 アナログの投与により糖代謝の改善がみられている<sup>24)</sup>。さらにヒトでも、FGF21 アナログを投与した肥満症患者並びに糖尿病患者において、血中脂質の改善、体重や空腹時インスリン濃度の減少傾向が確認されている<sup>25)</sup>。これらのことから FGF21 は、様々な代謝異常を改善しうる、新規治療薬としての可能性が注目されている。

他方、FGF21 は栄養摂取状況によって誘導される。マウスでは、食餌中のたんぱく質を制限することで、FGF21 が誘導される<sup>26)</sup>。同様にロイシン未含有の食餌による飼育でも FGF21 が誘導される<sup>27)</sup>。これは、たんぱく質制限により、肝細胞内のアミノ酸欠乏センサーである general control nonderepressible 2 の活性

化が起こり、それに続く eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$  のリン酸化及び activating transcription factor 4 の活性化によるものと考えられている<sup>26)</sup>。たんぱく質摂取制限やロイシン摂取制限により、エネルギー消費の亢進と食餌摂取量の増加、体重減少、白色脂肪や肝臓の中性脂肪含量の減少がみられる他、除脂肪体重の減少がみられるが、これらの変化は、FGF21 ノックアウトマウスではみられなくなる<sup>26,27)</sup>。ヒトでも、健常人を対象として、低たんぱく質食の摂取を 28 日間継続することで有意な血清 FGF21 濃度の増加がみられる<sup>28)</sup>。血清 FGF21 濃度の増加は、低たんぱく質食 4 日目にはみられ、7 日目には有意な高値が確認されており、この 7 日目に食事負荷をした実験では耐糖能が向上したことが確認されている<sup>28)</sup>。

糖尿病療養では、体重を適正化することに加え、筋肉量を維持し、サルコペニアの予防、改善を図ることが望ましい。前述のように FGF21 は、栄養を制限することで誘導され、その中でも低たんぱく質食により血中濃度の増加がみられことから、適正体重と筋肉量を維持することが優先されるような高齢者において、栄養摂取量と併せて血清 FGF21 濃度を考慮しつつ栄養・食事指導を行うことで、適切な食事療法に繋がる可能性が考えられる。

そこで本研究では T2DM を対象に、まず、サルコペニアを判別するための筋肉量の指標として SMR、ASMI、ASMR について握力値との相関を検討した。さらに、筋肉量の増減が血糖コントロールに影響することが考えられるため、SMR、ASMI、ASMR と HbA1c のそれぞれの 1 年間の変化量の関連性について解析し、関連のあった指標が、血糖管理と筋肉量の維持増進の両方において療養上の評価指標となる可能性について検討した。その上で、筋肉合成に関与する各栄養摂取量との関連性についても解析し、糖尿病とサルコペニアの療養において留意すべき栄養素についても検討した。加えて、サルコペニア予防を視野に入れた糖尿病療養において FGF21 が、たんぱく質摂取量や筋肉量を増加、維持するに当たっての指標となる可能性についても検討を行った。



## 方法

### 1. 対象と研究デザイン

#### 1) 研究 I

対象は、2015年8月から10月の間に、弘前大学附属病院糖尿病代謝内科を受診した T2DM 患者の中で研究協力に同意した男性 17 名、女性 25 名とした。診察日に身体・体組成測定を、数日後に食事調査を実施した。生化学検査値は診察のために測定したものを、診療録から抽出した。血清 FGF21 測定のための血液検体は、診察採血時に約 5ml を追加採取したものをを用いた。各測定項目の関係性について横断的に解析を行った (図 1)。

#### 2) 研究 II

2016年8月から10月にかけて、前述の対象者に研究協力の確認を行い、再び同意の得られた男性 12 名、女性 14 名を対象とした。身体・体組成測定、生化学検査値の抽出、血清 FGF21 測定を行い、2015年から2016年の変化量( $\Delta$ )を用いて、各測定項目の関係性について解析した (図 1)。

#### 3) 研究 II'

研究 II の対象者に関して 2015 年の結果を集計し、各項目の関係性について横断的に解析を行った (図 1)。

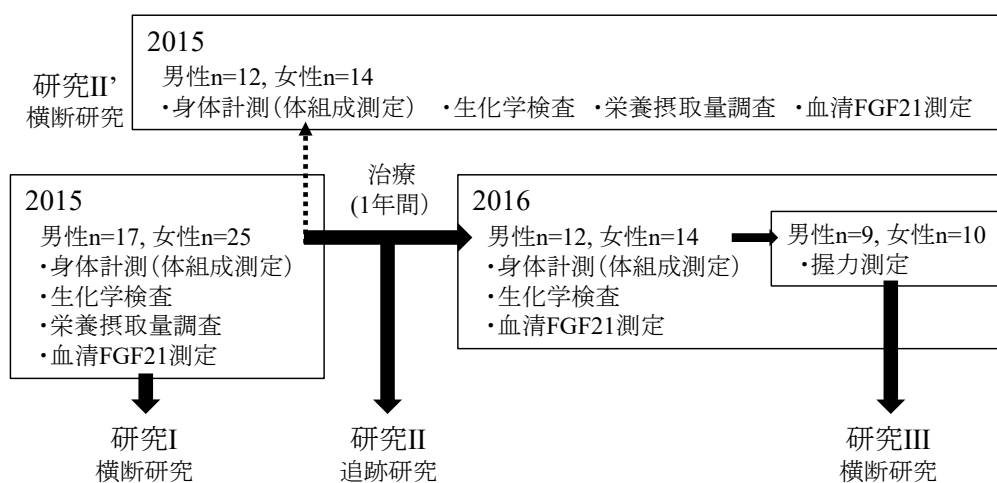


図 1. 研究デザイン

#### 4) 研究Ⅲ

前述の 2016 年の対象者のうち、男性 9 名、女性 14 名を対象に握力を測定し、各項目との関係性について解析した (図 1)。

#### 2. 生化学検査値

研究協力の同意を得た上で、診察のために測定した早朝空腹時採血検体の生化学検査結果を診療録から抽出した。抽出する項目は、ヘモグロビン(hemoglobin; Hb)、アルブミン(albumin; Alb)、尿素窒素(blood urea nitrogen; BUN)、クレアチニン(creatinine; Cre)、尿酸(uric acid; UA)、総コレステロール(total cholesterol; TC)、高密度リポタンパク質コレステロール(high density lipoprotein cholesterol; HDL)、低密度リポタンパク質コレステロール(low density lipoprotein cholesterol; LDL)、トリグリセリド(triglyceride; TG)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate transaminase; AST)、アラニンアミノ基転移酵素(alanine aminotransferase; ALT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ( $\gamma$ -GTP;  $\gamma$ -glutamyltransferase)、クレアチンフォスフォキナーゼ(creatine phosphokinase; CPK)、空腹時血糖(fasting blood sugar; FBS)、ヘモグロビン A1c(hemoglobin A1c; HbA1c)、グルコアルブミン(glycoalbumin; GA)、3-ヒドロキシ酪酸(3-hydroxybutyric acid; 3-HB)、膵グルカゴン免疫活性(immunoreactive glucagon; IRG)、インスリン免疫活性(immunoreactive insulin; IRI)、Cペプチド(C-peptide immunoreactivity; CPR)とした。なお、内因性のインスリンについて、非インスリン治療者では IRI を測定し、インスリン治療者では CPR で評価した。推定糸球体ろ過量(estimate glomerular filtration rate; eGFR)は、男性では  $194 \times \text{Cre}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$  で算出し、女性では男性の値を 0.739 倍した<sup>29)</sup>。インスリン抵抗性指標(homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-R)は、 $\text{IRI} \times \text{FBS} \times 1/405^{30)}$  を用いて、インスリン分泌能指標(HOMA- $\beta$ )は、 $(\text{HOMA-R} \times 360)/(\text{FBS}-63)^{30)}$  で、C-ペプチドインデックス(C-peptide index; CPI)は  $\text{CPR} \times 100/\text{FBS}$  によりそれぞれ算出した<sup>31)</sup>。

### 3. 身体・体組成測定

身長は立位身長計を用いて測定した。体重、体脂肪量、筋肉量は、生体インピーダンス体組成計 Inbody770(インボディ・ジャパン社)を用いて測定した。InBody770は生体インピーダンス法(bioelectrical impedance analysis; BIA)を用いて体組成を測定する体成分分析装置であり、体脂肪量、除脂肪量、体水分量、筋肉量など 16 項目が測定できる。InBody770 は人体を右腕・左腕・体幹・右脚・左脚の 5 つの箇所に分けて測定する部位別直接インピーダンス法や、細胞内・外水分を分けて測定する多周波測定を採用した精度の高い測定を実現しており、現在 60 ヶ国以上の医療・栄養・運動など様々な専門分野における研究機器として活用されている。体格指数(Body Mass Index; BMI)は、体重を身長<sup>2</sup>で除し、 $25\text{kg/m}^2$ 以上を肥満<sup>32)</sup>とした。体脂肪率(body fat ratio; BFR)は体脂肪量を、SMR は SMM を、ASMR は左右上下肢の和である ASMM をそれぞれ体重で除した。サルコペニアの判定基準である ASMI<sup>5)</sup>は、ASMM を身長<sup>2</sup>で除した。

### 4. 栄養素摂取調査

簡易型自記式食事歴法質問票 (brief-type self-administered diet history questionnaire; BDHQ)を使用した。BDHQ から推定されたエネルギーおよび栄養素摂取量は、自記式食事歴質問票(Diet History Questionnaire; DHQ)の簡易版で 58 の食品及び飲み物の設問から構成されており、日本の 3 地域の男女に対して BDHQ、DHQ、4 日間の半秤量式食事記録を四季に合わせて年間 4 回実施し、集団の摂取量平均値を推定できる栄養素は限られるものの、食品群摂取量及び栄養素摂取量についてランク付け能を十分有することが報告されている<sup>33,34)</sup>。回答に 45~60 分を要する DHQ に比べ、BDHQ は 15~20 分と短時間で回答することが可能である<sup>33)</sup>。解析対象とする項目は、エネルギーの他、摂取栄養素として、たんぱく質、動物性たんぱく質、植物性たんぱく質、脂質、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、n-3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3 polyunsaturated fatty acid; n-3 PUFA)、n-6 系多価不飽和脂肪酸 (n-6 polyunsaturated fatty acid; n-6 PUFA)、炭水化物、食物繊維、水溶性食物繊維、ビタミン D、アル

コールとした。調査用紙への回答から摂取栄養量の解析を、BDHQ サポートセンターに依頼するため、所定ファイルにデータを入力し、メールにて送付した。

## 5. 握力測定

握力は、デジタル式握力計 TL110 T-2168（トーエイライト社）にて測定した。直立姿勢で腕を自然に下げ、握力計を身体等に触れないようにして左右交互に 2 回握力を測定し、それぞれの最大値の平均値を測定値とした。

## 6. 血清 FGF21 濃度測定

対象者から研究協力の同意を得て、早朝空腹時に採血を行った。血液検体を 3000rpm、15 分間の遠心分離し、得られた血清を分注し、血清 FGF21 濃度測定まで $-30^{\circ}\text{C}$ にて保管した。測定時に検体を解凍し、Fibroblast Growth Factor 21 Human ELISA（BioVendor Laboratory Medicine, Inc. Czech Republic.）を用いて測定した。付属のマニュアルに従い、検体を付属の希釈溶液にて 2 倍希釈した。希釈した検体を、抗体を固相化したマイクロプレートのウェルに注入し、振盪しながら室温で反応させた。洗浄後、標識化された 1 次抗体を注入して反応させ、洗浄後 Horseradish peroxidase の結合した 2 次抗体を反応させた。洗浄後、発光基質である 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine を注入し、所定時間後に酵素反応を停止させた後、波長 450nm にて吸光度を測定した。なお、段階希釈をした標準検体に関しても同時に測定し、標準曲線を作成した。作成した標準曲線から FGF21 濃度を求め、希釈倍率を乗じて血清 FGF21 濃度を決定した。各検体の測定は duplicate とし、平均値を最終値とした。

## 7. 統計処理

データ解析には、統計解析用ソフトウェア IBM SPSS statistics22（日本アイ・ビー・エム株式会社）を用いた。データの正規性を検定するために Shapiro-Wilk 検定を行った。2 群間の有意差検定は、正規分布するデータには対応のある Student-t 検定を、非正規分布データには Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。

単相関分析として、正規分布するデータには **Peason** の積率相関係数、非正規分布データには **Spearman** の順位相関係数を用いた。さらに、有意な単相関の認められた因子を独立変数とし、**HbA1c** 又は **SMR** を従属変数としたステップワイズ重回帰分析を行った。有意水準はそれぞれ、 $p < 0.05$  とした。

#### 8. 倫理的配慮

本研究は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施した(2015-022)。

## 結 果

### 1. 調査初年度の横断的調査（研究 I）

#### 1) 対象者の特徴

対象者の年齢は、男性  $65.29 \pm 10.65$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）才、女性  $66.04 \pm 10.80$ で、男性で最も若い対象者は 43 才、最高齢は 82 才、女性ではそれぞれ 46 才、84 才であった。年齢において男女間の統計学的な有意差はなかった。対象者 42 名中 41 名は薬物療法を施行しており、25 名(59.5%)はインスリン治療を、10 名(23.8%)はインスリン治療とその他の薬剤を併用していた（表 1）。

表 1. 処方薬の内訳（研究 I）

	患者数 (%)	インスリン治療患者数 (%)
スルフォニル尿素薬	9 (21.4)	0 (0.0)
グリニド薬	0 (0.0)	0 (0.0)
DPP-4 阻害薬	14 (33.3)	5 (11.9)
GLP-1 受容体作動薬	3 (7.1)	1 (2.4)
$\alpha$ -グルコシターゼ阻害薬	11 (26.2)	4 (9.5)
ビグアナイド薬	1 (2.4)	1 (2.4)
チアゾリジン薬	5 (11.9)	2 (4.8)
SGLT2 阻害薬	1 (2.4)	0 (0.0)
総数	42 (100)	25 (59.5)

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4, GLP-1: glucagon-like peptide-1, SGLT2 : sodium glucose transporter2

表 2. 身体計測結果（研究 I）

	男性 (n=17)	女性 (n=25)	P
体重	$65.88 \pm 12.15$	$66.24 \pm 14.62$	0.933
BMI	24.10 (21.20 - 25.45)	27.60 (23.40 - 32.25)	0.025*
BFR	$25.99 \pm 9.29$	$38.28 \pm 9.26$	0.000*
SMR	$40.51 \pm 5.43$	$32.91 \pm 4.94$	0.000*
ASMR	$30.71 \pm 4.05$	$24.39 \pm 3.15$	0.000*
ASMI	$7.28 \pm 0.78$	$6.80 \pm 0.84$	0.068

\*P<0.05

身体計測値は、BMI において男性に比して女性が有意に高値で、男性 24.10 (21.20 - 25.45)（中央値(25%タイル-75%タイル)） $\text{kg/m}^2$ 、女性 27.60(23.40 - 32.25) $\text{kg/m}^2$ であり、BIA 法で測定した体脂肪率(body fat ratio; BFR)も同様の傾向

であった (表 2)。筋肉量の評価としての SMR、ASMR は女性に比して男性で有意に高値であったが、サルコペニアの判定指標の 1 つでもあり ASMI は、男性  $7.28 \pm 0.78 \text{ kg/m}^2$ 、女性  $6.80 \pm 0.84$  と男性で高い傾向がみられたものの統計学的に有意ではなかった ( $P=0.068$ ) (表 2)。

男性の 4 名 (23.5%) が、肥満と判定される  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  であった (表 3a)。サルコペニア判定基準<sup>5)</sup>の  $\text{ASMI} < 7 \text{ kg/m}^2$  は 6 名で (表 3b)、すべて 65 才以上の非肥満者であり、3 名は  $\text{BMI}$  が  $20 \text{ kg/m}^2$  未満であった。女性では 16 名 (64.0%) が肥満であった (表 3a)。サルコペニア判定基準未満は 4 名で (表 3b)、すべて非肥満者であり、1 名は 60 才未満であった。

表 3. 肥満者及び ASMI 低値者の内訳 (研究 I)

a) 全対象者

	BMI		P
	<25	$\geq 25$	
男性	13 59.1%	4 20.0%	0.014*
女性	9 40.9%	16 80.0%	
	22 100%	20 100%	

b) 男性

	BMI		P
	<25	$\geq 25$	
ASMI	6	0	0.010*
< 7.0	46.2%	0.0%	
ASMI	7	4	
$\geq 7.0$	53.8%	100%	
	13 100%	4 100%	

c) 女性

	BMI		P
	<25	$\geq 25$	
ASMI	4	0	0.237
< 5.7	44.4%	0.0%	
ASMI	5	16	
$\geq 5.7$	55.6%	100%	
	9 100%	16 100%	

\* $P < 0.05$

診療録より転記した生化学検査値の中で、血糖コントロールの指標となる FBS 及び HbA1c は、それぞれ男性  $150.47 \pm 33.49$ mg/dl、 $7.11 \pm 1.02\%$ 、女性  $157.40 \pm 42.86$  mg/dl、 $7.41 \pm 0.77\%$ であり、男女間での有意差はなかった（表 4）。Cre、CPK は男性に比して女性で、TC、LDL は女性に比して男性で、それぞれ有意に低値であった（表 4）。

表 4. 生化学検査結果（研究 I）

	n	男性	n	女性	P
Hb	16	14.40 (13.25 - 15.78)	25	13.60 (12.60 - 14.15)	0.042*
Alb	17	4.31 ± 0.32	25	4.30 ± 0.30	0.985
BUN	17	17.00 (13.50 - 23.00)	25	15.00 (13.00 - 19.50)	0.212
Cre	17	0.89 (0.78 - 1.23)	25	0.64 (0.58 - 0.78)	0.001*
eGFR	17	63.02 ± 18.32	25	68.13 ± 20.17	0.408
UA	17	6.10 (4.85 - 7.00)	24	4.95 (4.28 - 5.50)	0.057
TC	17	181.06 ± 32.09	25	205.68 ± 25.01	0.008*
HDL	17	52.44 ± 12.28	24	55.88 ± 16.61	0.474
LDL	15	106.00 ± 27.23	24	122.17 ± 21.99	0.049*
TG	17	109.00 (64.00 - 136.50)	25	135.00 (76.50 - 151.00)	0.276
AST	17	25.00 (22.50 - 28.50)	25	22.00 (19.50 - 24.00)	0.076
ALT	17	21.00 (16.00 - 25.50)	25	18.00 (15.50 - 28.00)	0.545
γGTP	17	24.00 (15.00 - 37.00)	25	30.00 (17.50 - 34.00)	0.644
CPK	17	166.00 (92.00 - 259.50)	25	98.00 (76.50 - 104.50)	0.019*
FBS	17	150.47 ± 33.49	25	157.40 ± 42.86	0.579
HbA1c	16	7.11 ± 1.02	25	7.41 ± 0.77	0.292
GA	12	19.10 ± 2.42	22	20.19 ± 3.43	0.338
3HB	17	43.00 (25.50 - 83.00)	25	39.00 (26.00 - 83.00)	0.898
CPR	11	1.38 (1.04 - 1.94)	15	1.22 (1.12 - 1.72)	0.659
IRG	16	153.94 ± 22.27	23	165.57 ± 30.14	0.198
IRI	5	6.10 ± 4.44	12	10.83 ± 4.19	0.055
HOMA-R	5	2.07 (0.64 - 3.84)	12	3.53 (2.12 - 7.09)	0.114
HOMA-β	5	30.34 ± 25.83	12	49.06 ± 22.90	0.159
CPI	11	0.86 (0.66 - 1.84)	15	0.80 (0.60 - 1.16)	0.232

\*P<0.05



BDHQ を用いた栄養摂取量調査の結果から、エネルギー摂取量は男性で 2038.83 (1764.25 - 2172.15) kcal/day、女性で 1705.12 (1478.15 - 2000.17) kcal/day で有意に男性が女性より高値であった (表 5)。アルコールの摂取量は、女性の飲酒習慣者はいなかったため、男性が有意に高値であった (表 5)。

表 5. 栄養摂取量調査の結果 (研究 I)

	男性 (n=17)	女性 (n=25)	P
エネルギー (kcal/day)	2038.83 (1764.25 - 2172.15)	1705.12 (1478.15 - 2000.17)	0.011*
たんぱく質 (g/day)	81.76 (68.73 - 94.22)	72.43 (58.94 - 89.51)	0.148
動物性たんぱく質 (g/day)	47.53 (41.64 - 61.80)	43.05 (34.98 - 53.87)	0.179
植物性たんぱく質 (g/day)	30.96 (28.13 - 33.64)	26.96 (22.57 - 31.63)	0.088
脂質 (g/day)	58.71 (49.92 - 72.99)	53.94 (46.29 - 61.93)	0.205
動物性脂質 (g/day)	30.10 ± 8.31	27.27 ± 9.62	0.330
植物性脂質 (g/day)	32.11 (25.29 - 34.78)	27.38 (20.01 - 34.52)	0.350
飽和脂肪酸 (g/day)	14.16 (11.55 - 18.62)	13.81 (11.36 - 16.52)	0.564
一価不飽和脂肪酸 (g/day)	21.04 (17.45 - 26.14)	18.47 (16.65 - 21.61)	0.224
多価不飽和脂肪酸 (g/day)	15.45 ± 3.25	14.13 ± 4.57	0.312
n-3 PUFA (g/day)	3.75 ± 1.07	3.44 ± 1.25	0.412
n-6 PUFA (g/day)	11.63 ± 3.16	10.63 ± 3.62	0.360
炭水化物 (g/day)	248.30 (213.54 - 279.35)	216.18 (198.02 - 274.11)	0.134
P エネルギー比率 (%)	16.50 (14.53 - 19.10)	16.63 (15.44 - 18.20)	0.547
F エネルギー比率 (%)	27.32 ± 5.24	28.39 ± 4.18	0.468
C エネルギー比率 (%)	49.61 ± 4.39	53.06 ± 5.96	0.048*
食物繊維 (g/day)	14.08 (10.16 - 16.27)	12.16 (9.15 - 14.09)	0.481
水溶性食物繊維 (g/day)	3.29 ± 1.07	3.14 ± 1.09	0.664
ビタミン D (µg/day)	16.56 (13.85 - 28.28)	17.52 (12.96 - 25.42)	0.918
アルコール (g/day)	3.34 (0.00 - 26.38)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.001*

\*P<0.05

## 2) 測定パラメーターの相関

男女ともに HbA1c と有意な相関のみられた身体計測項目は、正相関が示された体重、BMI、BFR と、負の相関がみられた SMR であった（表 7）。女性では、これらに加えて ASMI との正相関がみられた（表 7）。

表 7. HbA1c と身体計測値の相関（研究 I）

	男性 (n=16)		女性 (n=25)	
	r	P	r	P
年齢	0.223	0.406	0.046	0.826
体重	0.589	0.016*	0.477	0.016*
BMI	0.543	0.030*	0.570	0.003*
BFR	0.556	0.025*	0.432	0.031*
SMR	-0.522	0.038*	-0.444	0.026*
ASMR	-0.403	0.121	-0.366	0.072
ASMI	0.267	0.317	0.545	0.005*

\*P<0.05

表 8. HbA1c と栄養摂取量の相関（研究 I）

	男性 (n=16)		女性 (n=25)	
	r	P	r	P
エネルギー	0.228	0.395	0.222	0.286
たんぱく質	-0.317	0.232	0.155	0.460
動物性たんぱく質	-0.285	0.284	0.152	0.468
植物性たんぱく質	-0.216	0.421	0.288	0.163
脂質	0.118	0.663	0.039	0.853
動物性脂質	-0.061	0.822	-0.118	0.575
植物性脂質	-0.285	0.284	0.133	0.526
飽和脂肪酸	-0.216	0.421	-0.024	0.909
一価不飽和脂肪酸	-0.061	0.822	0.024	0.908
多価不飽和脂肪酸	0.215	0.424	0.003	0.989
n-3 PUFA	-0.065	0.811	-0.110	0.601
n-6 PUFA	0.290	0.276	0.044	0.835
炭水化物	0.083	0.760	0.395	0.051
P エネルギー比率	-0.494	0.052	0.000	0.999
F エネルギー比率	-0.019	0.943	-0.462	0.020*
C エネルギー比率	-0.124	0.648	0.480	0.015*
食物繊維	0.025	0.927	0.170	0.416
水溶性食物繊維	0.039	0.885	0.083	0.693
ビタミン D	0.047	0.862	0.205	0.325
アルコール	0.582	0.018*	-0.225	0.280

\*P<0.05

HbA1c と相関のあった生化学検査項目は、男性では Cre ( $r=-0.570, p=0.021$ )、eGFR ( $r=-0.639, p=0.008$ )、TG ( $r=-0.523, p=0.038$ )、女性では ALT ( $r=-0.504, p=0.010$ )、GA ( $r=-0.592, p=0.004$ )、HOMA- $\beta$  ( $r=-0.547, p=0.035$ ) であり、男女両方では Glu (M: $r=0.690, p=0.003$ 、F:  $r=0.586, p=0.002$ ) であった。

摂取栄養素に関しては、女性では、HbA1c と脂質エネルギー比率が負の、炭水化物エネルギー比率が正の相関がみられ、男性ではアルコール摂取量と正相関がみられた (表 8)。

単相関分析で HbA1c と相関のみられた項目を独立変数とし、従属変数を HbA1c として重回帰分析を行ったところ、男性では BFR ( $\beta=0.556, p=0.025$ ) と、女性では BMI と脂質エネルギー比率 ( $\beta=0.509, p=0.003$ 、 $\beta=-0.463, p=0.007$ ) で、より強い関連性が示された (図 2a、d、f)。女性に関しては、HbA1c と脂質エネルギー比率の相関について、BMI を制御変数とする偏相関を用いて解析した場合にも有意な負の相関がみられた ( $r=-0.537, p=0.07$ )。

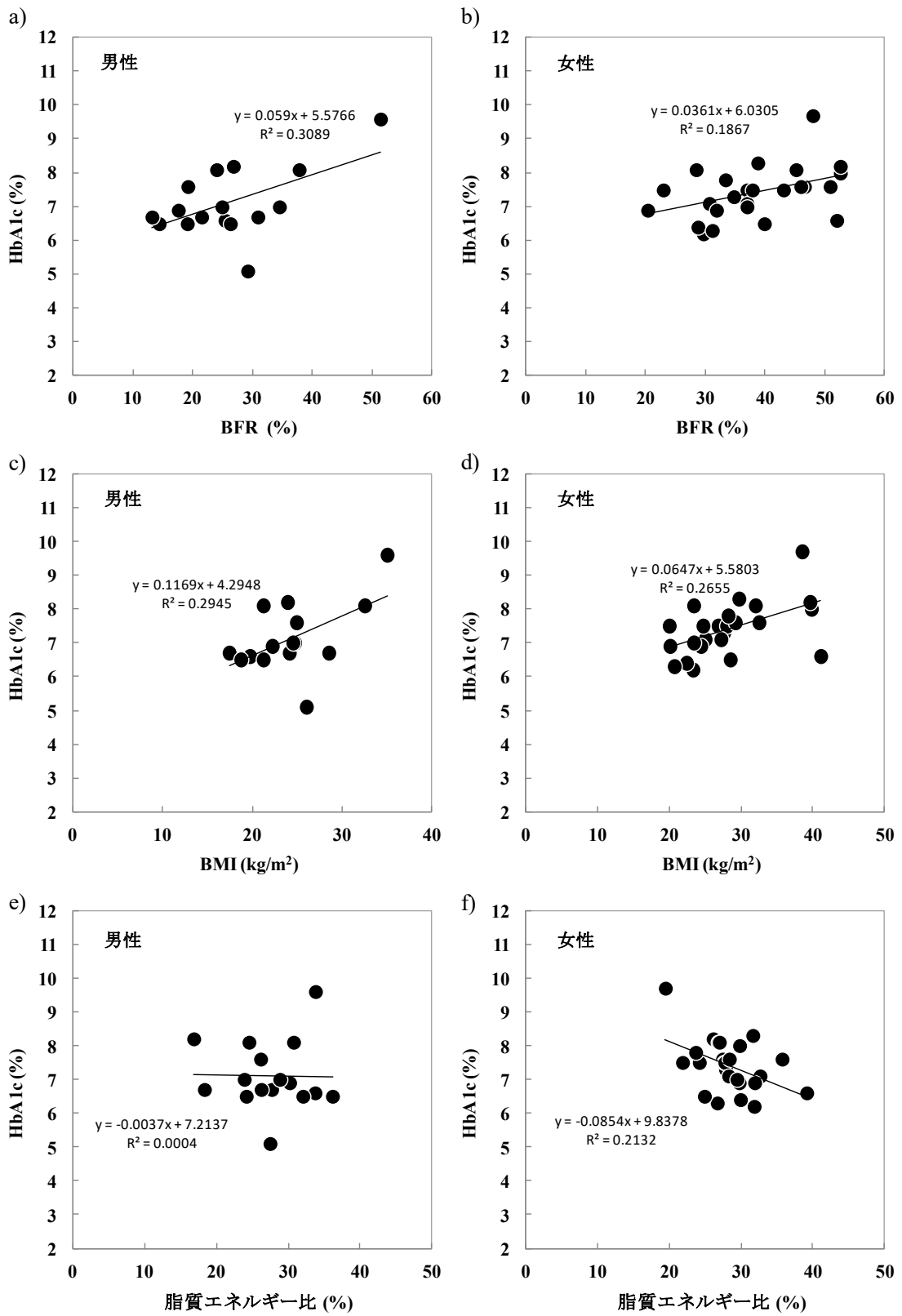


図2 HbA1c との関連性 (研究 I)

重回帰分析により HbA1c と強い関連性が示された項目の散布図を示す。

### 3) 筋肉関連指標と年齢、BMI の関係性

表 9. 年齢、BMI と筋肉関連指標との相関 (研究I)

	a) 男性(n=17)				b) 女性(n=25)			
	年齢		BMI		年齢		BMI	
	r	P	r	P	r	P	r	P
年齢	-	-	-	-	年齢	-	-	-
BMI	-0.508	0.038*	-	-	BMI	0.025	0.905	-
ASMI	-0.567	0.018*	0.590	0.013*	ASMI	0.018	0.930	0.811
SMR	0.164	0.528	-0.758	0.000*	SMR	-0.230	0.269	-0.905
ASMR	0.238	0.357	-0.811	0.000*	ASMR	-0.176	0.401	-0.850

\*P<0.05

男性では、年齢と BMI、ASMI に有意な負の相関がみられた (表 9a)。BMI と ASMI は正の、SMR、ASMR とは負の相関が示された (表 9a)。女性では、男性と同様な年齢と BMI の相関関係はみられず、ASMI、SMR、ASMR のいずれとも有意な相関はなかった (表 9b)。BMI は男性と同様に、ASMI と正の、SMR、ASMR と負の相関が示された (表 9b)。

## 2. 1年間の追跡調査（研究Ⅱ、Ⅱ'）

### 1) 対象者の特徴

1年後の調査にも研究協力が得られた対象者は、男性12名、女性14名であった。2015年の対象者の年齢は、男性65.17±9.55才、女性68.93±9.60才で、男性で最も若い対象者は45才、最高齢は76才、女性ではそれぞれ50才、85才であった。年齢の平均値に男女間の統計学的な有意差はなかった（ $p=0.328$ ）。対象者26名中25名は薬物療法を施行しており、16名(64.0%)はインスリン治療を、7名(28.0%)はインスリン治療とその他の薬剤を併用していた（表10）。

表10. 処方薬の内訳（研究Ⅱ'）

	患者数 (%)	インスリン治療患者数 (%)
スルフォニル尿素薬	4 (16.0)	0 (0.0)
グリニド薬	0 (0.0)	0 (0.0)
DPP-4 阻害薬	8 (32.0)	3 (12.0)
GLP-1 受容体作動薬	1 (4.0)	1 (4.0)
$\alpha$ -グルコシターゼ阻害薬	7 (28.0)	2 (8.0)
ビグアナイド薬	1 (4.0)	0 (0.0)
チアゾリジン薬	4 (16.0)	2 (8.0)
SGLT2 阻害薬	1 (4.0)	0 (0.0)
総数	25 (100)	16 (64.0)

DPP-4; dipeptidyl peptidase-4, GLP-1; glucagon-like peptide-1, SGLT2; sodium glucose transporter2

表11. 身体計測値に関する男女間の比較（研究Ⅱ'）

	男性 (n=12)	女性 (n=14)	P
体重 (kg)	63.05 (61.25-77.03)	67.30 (59.20-84.78)	0.719
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.60 (21.45-27.60)	28.10 (24.63-37.58)	0.042*
BFM (kg)	15.75 (11.68-23.68)	25.25 (19.15-43.53)	0.017*
BFR (%)	27.18 ± 10.31	40.67 ± 8.89	0.001*
SMM (kg)	27.16 ± 2.80	21.49 ± 2.31	0.000*
SMR (%)	40.08 ± 6.03	31.58 ± 4.76	0.001*
ASMM (kg)	20.55 ± 2.29	16.23 ± 2.13	0.000*
ASMR (%)	30.24 ± 4.28	23.76 ± 3.42	0.000*
ASMI (kg/m <sup>2</sup> )	7.53 ± 0.61	6.97 ± 0.69	0.040*

\* $P<0.05$

身体計測項目は、BMI が男性 24.60(21.45 - 27.60)kg/m<sup>2</sup>、女性 28.10(24.63 - 37.58)kg/m<sup>2</sup> と、男性に比して女性が有意に高値で、BFR も同様の傾向であった

(表 11)。筋肉量に関連した SMM、SMR、ASMM、ASMR、ASMI の 5 項目は、女性に比して男性で有意に高値であった (表 11)。各項目において 1 年間の有意な変化はなく (表 12)、男女間で変化量に有意差のある項目はなかった (表 13)。

表 12. 2015 年と 2016 年の身体計測値の比較 (研究 II)

	2015	2016	P
性別 (男性/女性)	(12 / 14)	(12/ 14)	-
体重	65.75 (61.25-79.78)	65.05 (60.58-79.73)	0.334
BMI	25.85 (23.78-30.03)	25.00 (24.10-30.55)	0.411
BFM	25.02 ± 12.83	25.18 ± 12.45	0.686
BFR	34.45 ± 11.61	34.80 ± 11.33	0.408
SMM	24.11 ± 3.81	24.05 ± 4.14	0.694
SMR	35.50 (29.83-41.03)	34.00 (30.05-40.60)	0.416
ASMM	18.22 ± 3.08	18.31 ± 3.39	0.596
ASMR	26.75 ± 5.00	26.69 ± 4.83	0.785
ASMI	7.23 ± 0.70	7.26 ± 0.90	0.715

\*P<0.05

表 13. 身体計測値の変化量に関する男女間の比較 (研究 II)

	男性 (n=12)	女性 (n=14)	P
Δ 体重	0.79 ± 1.28	-0.39 ± 3.04	0.222
ΔBMI	0.21 ± 1.02	0.12 ± 2.63	0.911
ΔBFM	0.05 (-0.25 - 1.05)	-0.20 (-0.50 - 0.13)	0.066
ΔSMM	0.28 ± 0.47	-0.15 ± 1.29	0.259
ΔBFR	-0.10 ± 1.44	0.75 ± 2.63	0.329
ΔSMR	-0.01 ± 0.82	-0.51 ± 1.39	0.281
ΔASMM	0.33 ± 0.72	-0.11 ± 0.94	0.201
ΔASMR	0.14 ± 0.82	-0.22 ± 1.27	0.403
ΔASMI	0.10 (-0.08 - 0.28)	0.05 (-0.38 - 0.33)	0.570

\*P<0.05

表 14. 2015 年と 2016 年における肥満者と ASMI 低値者の内訳 (研究 II)

a) 男性 (2015)			b) 女性 (2015)		
	BMI		BMI25		
	BMI<25	BMI≥25	BMI<25	BMI≥25	
ASMI<7.0	3	0	ASMI<5.7	0	0
ASMI≥7.0	6	3	ASMI≥5.7	4	10

c) 男性 (2016)			d) 女性 (2016)		
	BMI		BMI25		
	BMI<25	BMI≥25	BMI<25	BMI≥25	
ASMI<7.0	2	0	ASMI<5.7	1	1
ASMI≥7.0	7	3	ASMI≥5.7	3	9

2015年では、男性12名中9名(75.0%)が非肥満であり、そのうちの3名(25.0%)がASMI $<7\text{ kg/m}^2$ であった(表14a)。女性では、14名中10名(71.4%)が肥満であり、ASMI $<5.7\text{ kg/m}^2$ はいなかった(表14b)。2015年にASMI低値域であった男性1名が、2016年に正常域に移行し、女性ではBMI標準域、肥満域のそれぞれ1名が、ASMI低値域に移行した(表14c,d)。

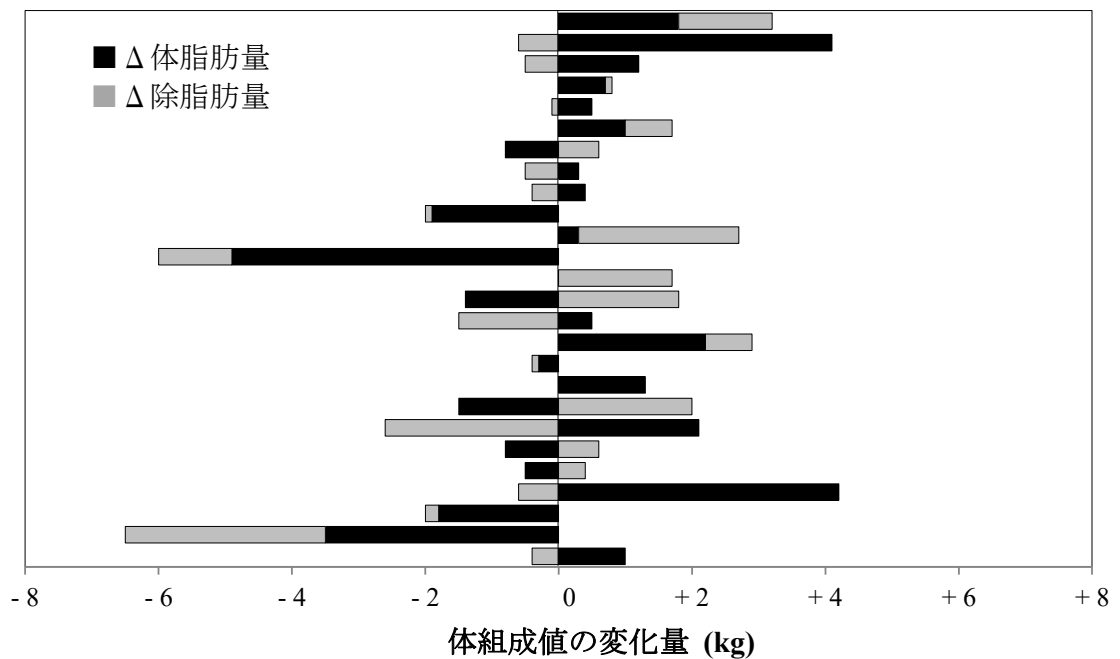


図3. 体脂肪量、除脂肪量の変化(研究Ⅱ)

上から年齢順に対象者を並べている。

1年間の体脂肪、除脂肪の変化量について、体組成変化の加齢による傾向は示されず、体重が増加した対象者は14名で、最大3.6kg増加し、減少した対象者では6.5kgの減量が最大であった(図3)。



生化学検査値に関して、Glu及びHbA1cは、それぞれ男性  $159.58 \pm 34.73$ mg/dl、 $7.47 \pm 0.96\%$ 、女性  $164.14 \pm 38.37$  mg/dl、 $7.39 \pm 0.59\%$ であり、男女間での有意差はなかった（表 15）。男女間で有意水準未満の項目は Hb、Cre、TC、AST であり、Cre、AST は男性に比して女性で、TC は女性に比して男性で、それぞれ有意に低値であった（表 15）。

表 15. 生化学検査値に関する男女間の比較（研究Ⅱ'）

	男性		女性		P
	n		n		
Hb	11	$15.28 \pm 1.74$	14	$13.46 \pm 1.59$	0.012*
Alb	12	$4.38 \pm 0.25$	14	$4.28 \pm 0.29$	0.380
BUN	12	$17.17 \pm 5.46$	14	$15.64 \pm 4.34$	0.436
Cre	12	0.89 (0.75-1.05)	14	0.70 (0.57-0.80)	0.020*
eGFR	12	$66.42 \pm 17.20$	14	$68.04 \pm 21.33$	0.834
UA	12	$5.87 \pm 1.32$	13	$5.09 \pm 1.50$	0.186
TC	12	$181.17 \pm 28.71$	14	$206.93 \pm 24.01$	0.020*
HDL	12	$50.47 \pm 12.42$	13	$60.51 \pm 19.53$	0.142
LDL	10	$103.80 \pm 22.60$	13	$121.08 \pm 20.62$	0.070
TG	12	123.00 (96.00-176.00)	14	91.50 (72.50-148.50)	0.410
AST	12	26.50 (23.25-30.50)	14	21.00 (18.75-24.25)	0.039*
ALT	12	21.50 (17.25-34.00)	14	17.00 (14.50-28.75)	0.141
$\gamma$ GTP	12	27.50 (19.00-69.75)	14	21.00 (17.00-31.25)	0.315
CPK	12	165.50 (90.00-239.00)	14	92.00 (75.75-106.00)	0.064
FBS	12	$159.58 \pm 34.73$	14	$164.14 \pm 38.37$	0.755
HbA1c	11	$7.47 \pm 0.96$	14	$7.39 \pm 0.59$	0.799
GA	9	$19.40 \pm 2.72$	12	$19.88 \pm 3.29$	0.724
3HB	12	44.00 (27.00-77.00)	14	69.50 (25.25-105.25)	0.537
LA	12	$0.78 \pm 0.41$	14	$0.74 \pm 0.49$	0.823
CPR	8	1.17 (1.00-3.58)	9	1.26 (1.13-1.88)	0.700
IRG	12	153.00 (145.25-174.00)	13	160.00 (149.50-178.50)	0.399
IRI	4	$7.50 \pm 4.04$	6	$8.50 \pm 3.78$	0.700
HOMA-R	4	2.43 (1.22-4.37)	6	2.26 (1.82-4.34)	1.000
HOMA- $\beta$	4	$36.35 \pm 25.47$	6	$41.27 \pm 22.81$	0.758
CPI	8	0.82 (0.65-1.60)	9	0.69 (0.60-1.04)	0.500

\*P<0.05

表 16. 生化学検査値の変化量に関する男女間の比較 (研究Ⅱ)

	男性		女性		P
	n		n		
ΔHb	11	-0.55 ± 0.69	14	-0.33 ± 0.80	0.466
ΔAlb	12	-0.20 (-0.20 - 0.05)	14	-0.10 (-0.23 - 0.10)	0.813
ΔBUN	12	-0.58 ± 4.74	14	-0.50 ± 4.36	0.963
ΔCre	12	-0.02 (-0.04 - 0.05)	14	-0.01 (-0.06 - 0.01)	0.718
ΔeGFR	12	1.05 (-4.50 - 3.85)	14	0.75 (-1.85 - 5.93)	0.607
ΔUA	12	-0.34 ± 0.61	13	-0.42 ± 1.03	0.814
ΔTC	12	-2.42 ± 19.53	14	5.50 ± 24.89	0.382
ΔHDL	11	-3.71 ± 10.78	13	4.22 ± 7.66	0.047*
ΔLDL	10	2.00 (-13.00 - 9.25)	13	4.00 (-10.50 - 13.50)	0.687
ΔTG	12	1.50 (-32.25 - 16.50)	14	-2.50 (-18.75 - 31.50)	0.918
ΔAST	12	0.00 (-4.50 - 2.75)	14	-1.00 (-4.00 - 0.00)	0.326
ΔALT	12	1.00 (-1.00 - 7.00)	14	0.00 (-3.25 - 4.00)	0.267
ΔγGTP	12	0.00 (-4.50 - 7.00)	14	0.00 (-1.25 - 2.00)	1.000
ΔCPK	12	-6.50 (-72.25 - 55.00)	14	-5.00 (-25.50 - 21.25)	0.877
ΔGlu	12	-9.50 ± 31.38	14	-0.29 ± 26.98	0.428
ΔHbA1c	11	0.00 (-0.50 - 0.10)	14	0.00 (-0.58 - 0.38)	0.527
ΔGA	9	-1.43 ± 1.71	12	-0.85 ± 2.73	0.581
ΔLA	11	0.57 ± 0.40	14	0.24 ± 0.60	0.125
Δ3HB	11	51.00 (19.00 - 248.00)	14	0.00 (-25.00 - 29.50)	0.012*
ΔCPR	8	0.12 (-0.11 - 0.46)	7	0.12 (0.00 - 0.28)	0.728
ΔIRG	10	-19.20 ± 18.58	11	-31.45 ± 15.78	0.119
ΔIRI	4	-2.48 ± 2.59	6	2.02 ± 3.56	0.063
ΔHOMA-R	4	-1.10 ± 1.13	6	0.56 ± 0.97	0.038*
ΔHOMA-β	4	-3.98 ± 16.33	6	10.17 ± 24.20	0.340
ΔCPI	8	0.22 (-0.01 - 0.42)	7	0.04 (-0.09 - 0.19)	0.417

\*P<0.05

2015年から2016年の各パラメーターの変化量で男女間に有意な差異が認められたものは、身体計測値ではなく、生化学検査項目でΔHDL、Δ3HB、ΔHOMA-Rであった(表16)。

生化学検査値目で、血糖コントロールの指標である FBS は 2015 年 162.04±36.08 mg/dl、2016 年 157.50±37.78 mg/dl、HbA1c は 7.4±0.8%、7.2±0.8% であり、統計学的な有意差はなかった (表 17)。HbA1c7.0%未満の対象者数は、2015 年の 8 名 (30.8%) から 2016 年に 12 名 (46.2%) へと増加した。FBS、HbA1c と同様に血糖コントロールの指標となる GA は、2015 年 19.68±2.99 mg/dl、2016 年 18.58±2.44 mg/dl と有意な低下が示された (表 17)。その他の項目では、Hb、Alb、UA に有意な低下が、IRI に有意な増加がみられた (表 17)。

表 17. 2015 年と 2016 年の生化学検査値の比較 (研究 II)

	n	2015	n	2016	P
Hb	25	14.26±1.86	25	13.83±1.91	0.009*
Alb	26	4.32±0.27	26	4.22±0.32	0.014*
BUN	26	16.35±4.85	26	15.81±3.33	0.543
Cre	26	0.78 (0.61-0.89)	26	0.76 (0.61-0.91)	0.333
eGFR	26	65.95 (53.50-82.85)	26	67.20 (54.63-86.73)	0.542
UA	25	5.46±1.44	25	5.08±1.04	0.031*
TC	26	195.04±28.88	26	196.88±31.17	0.679
HDL	24	55.69±17.32	24	56.28±18.45	0.580
LDL	23	113.57±22.75	23	113.00±20.87	0.887
TG	26	117.00 (77.25-148.50)	26	104.00 (73.75-128.75)	0.979
AST	26	24.00 (20.00-28.25)	26	22.00 (19.75-27.25)	0.091
ALT	26	19.50 (16.00-28.75)	26	22.50 (16.00-29.75)	0.298
γGTP	26	23.00 (17.00-32.75)	26	25.50 (16.00-32.00)	0.917
CPK	26	100.50 (79.25-176.00)	26	93.00 (76.00-163.75)	0.454
FBS	26	162.04±36.08	26	157.50±37.78	0.430
HbA1c	25	7.43±0.75	25	7.24±0.77	0.190
GA	21	19.68±2.99	21	18.58±2.44	0.041*
3HB	25	51.00 (27.00-86.00)	25	88.00 (56.00-119.00)	0.050
LA	26	0.76±0.45	26	1.10±0.60	0.005*
CPR	16	1.66±1.13	16	1.79±1.13	0.648
IRG	21	160.24±26.43	21	134.62±23.59	0.584
IRI	10	8.10±3.70	10	8.32±6.13	0.000*
HOMA-R	10	2.97±1.99	10	2.86±2.25	0.860
HOMA-β	10	39.30±22.62	10	43.81±30.41	0.802
CPI	16	0.99±0.60	16	1.08±0.62	0.526

\*P<0.05

全対象者の解析に加え、インスリン治療をしていない患者 10 名（非インスリン治療群）と、インスリン治療をしている患者 16 名（インスリン治療群）に分けて、1 年間の変化量について  $\Delta\text{HbA1c}$  との相関を単相関分析した。全対象者並びに非インスリン治療群において、 $\Delta$  体重、 $\Delta\text{BMI}$ 、 $\Delta$  体脂肪量、 $\Delta$  体脂肪率との間に有意な正の相関が、 $\Delta\text{SMR}$ 、 $\Delta\text{ASMR}$  との間に有意な負の相関が示され、インスリン群では、非インスリン群で有意な相関のあった項目のうち、 $\Delta$  体脂肪量と  $\Delta\text{ASMR}$  で相関が示されなかった（表 18）。各群において、 $\text{HbA1c}$  を従属因子、相関のみられた項目を独立因子として重回帰分析し、全ての群で  $\text{SMR}$  のみで強い相関が認められた（表 20）。 $\text{HbA1c}$  と強い関連性の示された  $\Delta\text{SMR}$ 、 $\text{SMR}$  の体重補正する前の値である  $\text{SMM}$  の変化量である  $\Delta\text{SMM}$  について、それぞれと  $\Delta\text{HbA1c}$  の関係性を散布図で示した（図 4）。

表 18.  $\text{HbA1c}$  と身体計測値の各変化量の相関（研究 II）

	全対象者 (n=26)		非インスリン治療群 (n=10)		インスリン治療群(n=16)	
	r	P	r	P	r	P
$\Delta$ 体重	0.564	0.003*	0.633	0.049*	0.544	0.036*
$\Delta\text{BMI}$	0.566	0.003*	0.656	0.039*	0.571	0.026*
$\Delta\text{BFM}$	0.531	0.006*	0.715	0.020*	0.498	0.059
$\Delta\text{BFR}$	0.556	0.004*	0.715	0.020*	0.596	0.019*
$\Delta\text{SMM}$	-0.089	0.674	-0.177	0.624	-0.040	0.888
$\Delta\text{SMR}$	-0.622	0.001*	-0.738	0.015*	-0.666	0.007*
$\Delta\text{ASMM}$	-0.035	0.867	-0.206	0.569	0.053	0.852
$\Delta\text{ASMR}$	-0.428	0.033*	-0.690	0.027*	-0.343	0.210
$\Delta\text{ASMI}$	-0.025	0.906	-0.224	0.533	0.089	0.753

\*P<0.05

表 19. 重回帰分析による  $\text{HbA1c}$  変化量との関連性（研究 II）

	独立因子	従属因子	$\beta$	P
全対象者	$\Delta\text{HbA1c}$	$\Delta\text{SMR}$	-0.589	0.002*
非インスリン治療群	$\Delta\text{HbA1c}$	$\Delta\text{SMR}$	-0.738	0.015*
インスリン治療群	$\Delta\text{HbA1c}$	$\Delta\text{SMR}$	-0.666	0.007*

\*P<0.05

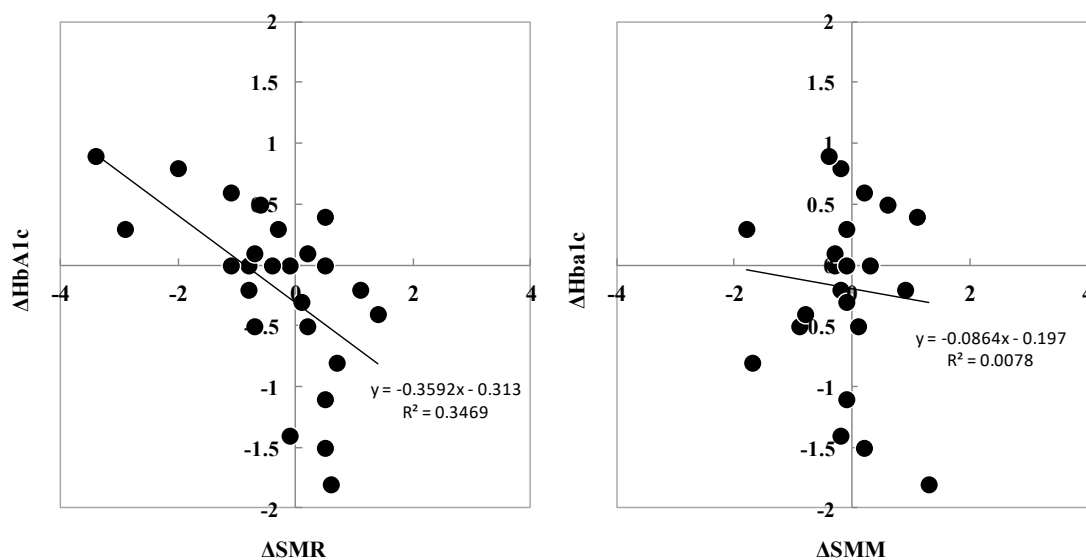


図 4. ΔHbA1c と ΔSMR および ΔSMM (研究Ⅱ)

表 20. HbA1c と生化学検査値の各変化量の相関 (研究Ⅱ)

	n	r	P		n	r	P
ΔHb	24	0.316	0.133	ΔγGTP	25	0.027	0.897
ΔAlb	25	0.150	0.475	ΔCPK	25	0.240	0.248
ΔBUN	25	-0.171	0.415	ΔGlu	25	0.743	0.000*
ΔCre	25	-0.338	0.098	ΔHbA1c	25	1.000	0.000*
ΔeGFR	25	0.436	0.029*	ΔGA	20	0.684	0.001*
ΔUA	24	-0.026	0.904	Δ3HB	24	-0.029	0.893
ΔTC	25	-0.161	0.441	ΔCPR	14	0.342	0.231
ΔHDL	23	0.212	0.332	ΔIRG	20	0.098	0.682
ΔLDL	22	-0.088	0.696	ΔIRI	10	0.083	0.820
ΔTG	25	0.016	0.939	ΔHOMA-R	10	0.462	0.179
ΔAST	25	-0.164	0.433	ΔHOMA-β	10	-0.236	0.511
ΔALT	25	0.076	0.718	ΔCPI	14	-0.369	0.194

\*P<0.05

生化学検査項目の中で ΔGlu、ΔGA 及び ΔeGFR はいずれも、ΔHbA1c と有意な正の相関が示された (表 20)。

2015年に実施した摂取栄養素調査の結果とHbA1cの1年間の変化量との単相関分析では、たんぱく質、脂質、水溶性食物繊維、食物繊維、動物性たんぱく質、植物性脂質、n-3PUFA、ビタミンDのそれぞれの摂取量と、HbA1cの変化量との間に負の相関がみられた(表21)。HbA1cと相関のみられた栄養素を独立因子として重回帰分析を行ったところ、水溶性食物繊維のみで強い関連性が認められた( $\beta=-0.644, p=0.001$ )。インスリン治療群と、非インスリン治療群に分けて、HbA1cを従属因子とし、各群で相関の見られた項目を独立因子として重回帰分析を行ったところ、インスリン治療群では、全体の結果と同様、水溶性食物繊維の摂取量( $\beta=-0.632, p=0.011$ )と、非インスリン治療群ではたんぱく質( $\beta=-0.817, p=0.004$ )とでのみ、それぞれ関連性が示された。

表 21.  $\Delta$ HbA1c と栄養摂取量との相関 (研究II)

	全対象者 (n=26)		非インスリン治療群 (n=10)		インスリン治療群 (n=16)	
	r	P	r	P	r	P
エネルギー	-0.238	0.252	-0.805	0.005*	0.001	0.996
たんぱく質	-0.406	0.044*	-0.817	0.004*	-0.244	0.381
動物性たんぱく質	-0.399	0.048*	-0.672	0.033*	-0.299	0.278
植物性たんぱく質	-0.189	0.367	-0.402	0.249	-0.016	0.954
脂質	-0.400	0.048*	-0.617	0.058	-0.334	0.224
動物性脂質	-0.282	0.172	-0.398	0.255	-0.246	0.377
植物性脂質	-0.398	0.048*	-0.585	0.076	-0.339	0.216
飽和脂肪酸	-0.359	0.078	-0.515	0.128	-0.314	0.254
一価不飽和脂肪酸	-0.388	0.055	-0.563	0.09	-0.337	0.219
多価不飽和脂肪酸	-0.361	0.076	-0.611	0.061	-0.277	0.317
n-3 PUFA	-0.410	0.042*	-0.627	0.052	-0.333	0.226
n-6 PUFA	-0.330	0.107	-0.594	0.07	-0.246	0.377
炭水化物	-0.112	0.594	-0.754	0.012*	0.154	0.584
Pエネルギー比率	-0.411	0.041*	-0.338	0.339	-0.433	0.107
Fエネルギー比率	-0.323	0.116	0.169	0.641	-0.465	0.081
Cエネルギー比率	0.211	0.311	0.142	0.696	0.233	0.403
食物繊維	-0.550	0.004*	-0.732	0.016*	-0.632	0.011*
水溶性食物繊維	-0.525	0.007*	-0.774	0.009*	-0.615	0.015*
ビタミンD	-0.414	0.04*	-0.739	0.015*	-0.201	0.473
アルコール	-0.105	0.616	-0.409	0.241	-0.040	0.888

\*P<0.05

表 22. 栄養摂取量と各体組成値の変化量との相関（研究Ⅱ）

	ΔBFR		ΔSMR		ΔASMR		ΔASMI	
	r	P	r	P	r	P	r	P
エネルギー	-0.306	0.128	0.253	0.212	0.365	0.067	0.327	0.103
たんぱく質	-0.418	0.033*	0.370	0.063	0.501	0.009*	0.356	0.074
動物性たんぱく質	-0.472	0.015*	0.486	0.012*	0.455	0.019*	0.336	0.093
植物性たんぱく質	0.080	0.697	-0.076	0.710	0.127	0.536	0.114	0.578
脂質	-0.295	0.144	0.238	0.242	0.299	0.137	0.206	0.312
動物性脂質	-0.395	0.046*	0.274	0.176	0.337	0.092	0.249	0.219
植物性脂質	-0.121	0.557	0.044	0.830	0.182	0.373	0.109	0.595
飽和脂肪酸	-0.271	0.181	0.246	0.226	0.202	0.322	0.087	0.672
一価不飽和脂肪酸	-0.286	0.156	0.232	0.253	0.293	0.146	0.215	0.291
多価不飽和脂肪酸	-0.261	0.199	0.257	0.205	0.316	0.116	0.241	0.236
n-3 PUFA	-0.207	0.311	0.212	0.300	0.256	0.207	0.197	0.335
n-6 PUFA	-0.358	0.072	0.363	0.068	0.417	0.034*	0.313	0.120
炭水化物	-0.168	0.411	0.203	0.319	0.284	0.160	0.315	0.117
Pエネルギー比率	-0.366	0.066	0.387	0.051	0.403	0.041*	0.158	0.441
Fエネルギー比率	-0.061	0.768	0.067	0.746	0.010	0.961	-0.078	0.704
Cエネルギー比率	0.216	0.290	-0.199	0.330	-0.133	0.519	-0.055	0.791
食物繊維	-0.329	0.101	0.333	0.097	0.357	0.073	0.168	0.413
水溶性食物繊維	-0.317	0.115	0.348	0.082	0.429	0.029*	0.270	0.183
ビタミンD	-0.360	0.070	0.421	0.032*	0.381	0.055	0.206	0.312
アルコール	-0.141	0.491	0.234	0.250	-0.029	0.887	0.017	0.934

\*P<0.05

2015年度に実施した摂取栄養素調査の結果と、SMRの1年間の変化量との単相関分析では、動物性たんぱく質、ビタミンDのそれぞれの摂取量と、ΔSMRとの間に正の相関がみられた（表22）。これらの栄養素を独立因子として重回帰分析を行ったところ、動物性たんぱく質のみで強い相関が認められた（ $\beta=0.504$ 、 $p=0.009$ ）。インスリン治療群と、非インスリン治療群に分けて、SMRを従属因子とし、前述の相関の見られた項目を独立因子として重回帰分析を行ったところ、インスリン治療群では、ビタミンD摂取量（ $\beta=0.527$ 、 $p=0.036$ ）と、非インスリン治療群では全体の結果と同様、動物性たんぱく質（ $\beta=0.723$ 、 $p=0.018$ ）とでのみ、それぞれ関連性が示された。

### 3. 筋肉の質と量の関連（研究Ⅲ）

握力を測定した男性 9 名、女性 10 名の計測結果は、それぞれ  $34.87 \pm 7.10 \text{kg}$ 、 $24.49 \pm 4.37 \text{kg}$  であり、男女 1 名ずつがサルコペニアの基準より低値であった。男女別に、握力と年齢および体重、筋肉量に関連した項目について単相関分析をしたところ、有意な相関は示されなかった。握力と SMR、ASMR、ASMI について、男女別で BMI との関連を図示したところ、男女ともに肥満域において握力と SMR、ASMR は同様な挙動を示していたが、ASMI は明らかに傾向が異なっていた（図 5）。

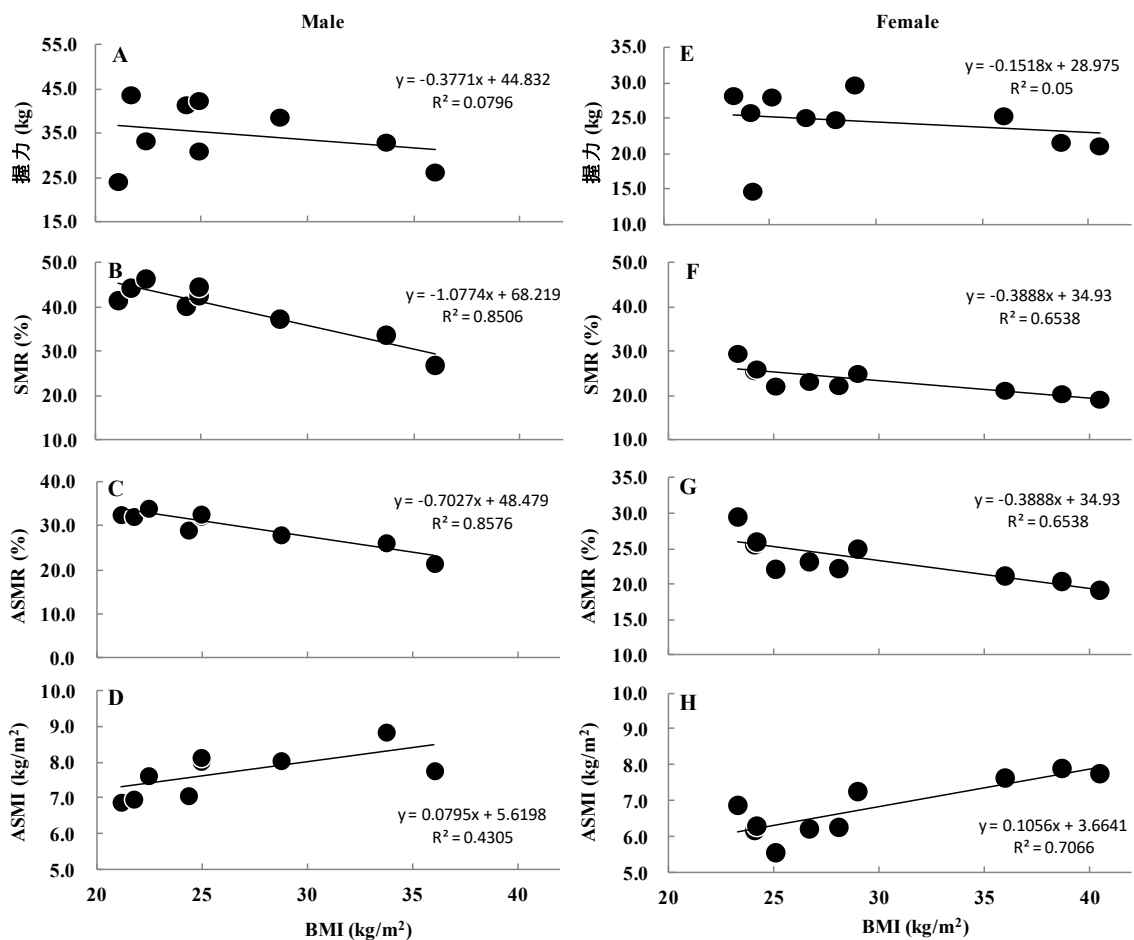


図 5. 握力と SMR、ASMR、ASMI の関係（研究Ⅲ）

横軸の値は各患者の BMI、縦軸の値は A,E では握力、B,F では骨格筋率、C,G では四肢骨格筋率、D, H では四肢骨格筋指数をプロットしている。A,B,C,D は男性(n=9)、E,F,G,H は女性の結果を示す。



表 23. 肥満、非肥満別の握力と SMR、ASMR、ASMI との相関 (研究Ⅲ)

	男性				女性			
	非肥満 (n=6)		肥満 (n=3)		非肥満 (n=3)		肥満 (n=7)	
	r	P	r	P	r	P	r	P
SMR	0.189	0.720	0.993	0.075	0.797	0.412	0.918	0.004*
ASMR	-0.380	0.457	0.980	0.128	0.563	0.620	0.868	0.011*
ASMI	0.107	0.841	0.313	0.797	0.530	0.644	-0.513	0.239

\*P<0.05

そこで男女別、肥満の有無別で区分して相関を解析したところ、女性の肥満群において握力と SMR および ASMR において正の相関が示され、ASMI は相関を示さなかった (表 23)。なお、ASMI は、年齢 (男性:r=-0.797、p=0.01)、体重 (男性:r=0.678、p=0.045、女性:r=0.891、p=0.001) との相関があった。

#### 4. FGF21 の解析

##### 1) 2015 年の横断的结果 (研究 I)

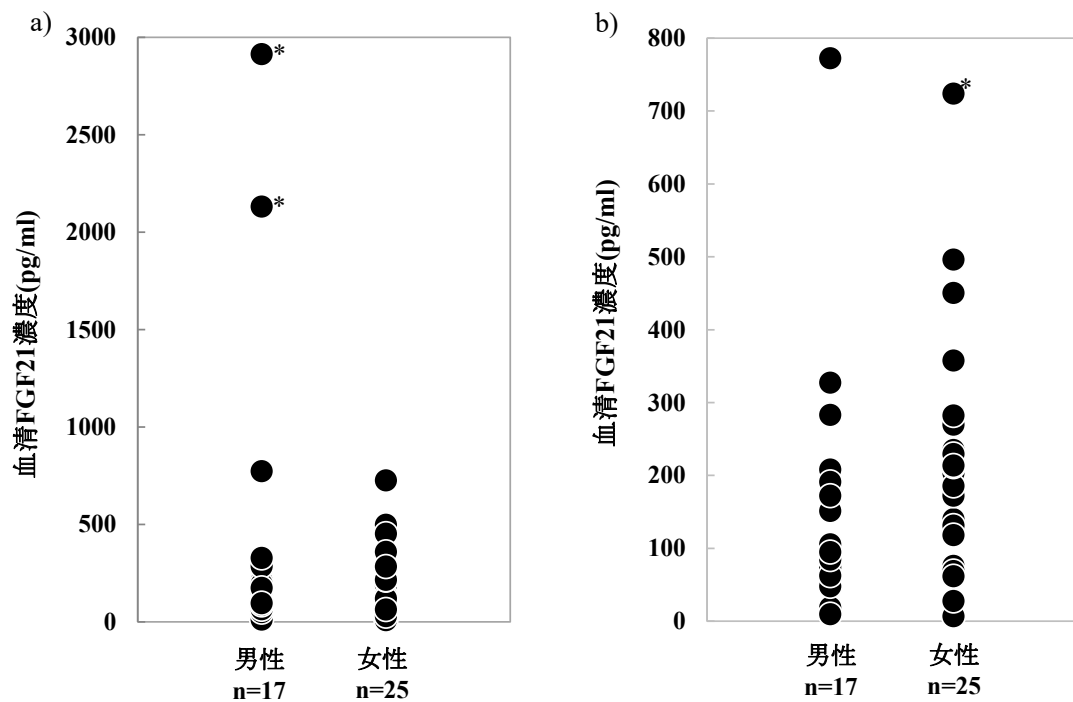


図 6. 血清 FGF21 濃度の分布 (研究 I)

a) 縦軸を FGF21 濃度とし、その上限値を 3.5ng/ml で表示。b) FGF21 濃度の上限値を 0.8ng/ml で表示。\*は、25%タイル値から 75%タイル値の幅である開差の 3 倍以上に該当する値であり、外れ値として扱っている。

酵素免疫定量法にて測定した血清 FGF21 濃度は、横断研究 (研究 I) の対象者 42 名では、男性 151.30 (68.25-305.05) pg/ml、女性 203.30 (97.10-252.10) pg/ml で男女間に有意差はなく ( $p=0.617$ )、最高値は 2913.5 pg/ml、最低値は 6.7pg/ml であった (図 6)。

表 24. FGF21 と身体計測値との相関（研究 I）

	男性 (n=17)		女性 (n=25)	
	r	P	r	P
年齢	0.289	0.260	0.050	0.813
体重	0.286	0.266	0.512	0.009*
BMI	0.315	0.219	0.511	0.009*
BFR	0.583	0.014*	0.515	0.008*
SMR	-0.478	0.052	-0.507	0.010*
ASMI	0.018	0.944	0.405	0.045*
ASMR	-0.527	0.030*	-0.409	0.042*

\*P<0.05

横断研究（研究 I）において血清 FGF21 濃度と有意な相関を示した身体計測値は、男性で BFR と ASMR、女性で体重、BMI、BFR、SMR、ASMI、ASMR であった（表 24）。男女ともに有意な相関のみられた血清 FGF21 濃度と BFR および ASMR の散布図を示す（図 7）。

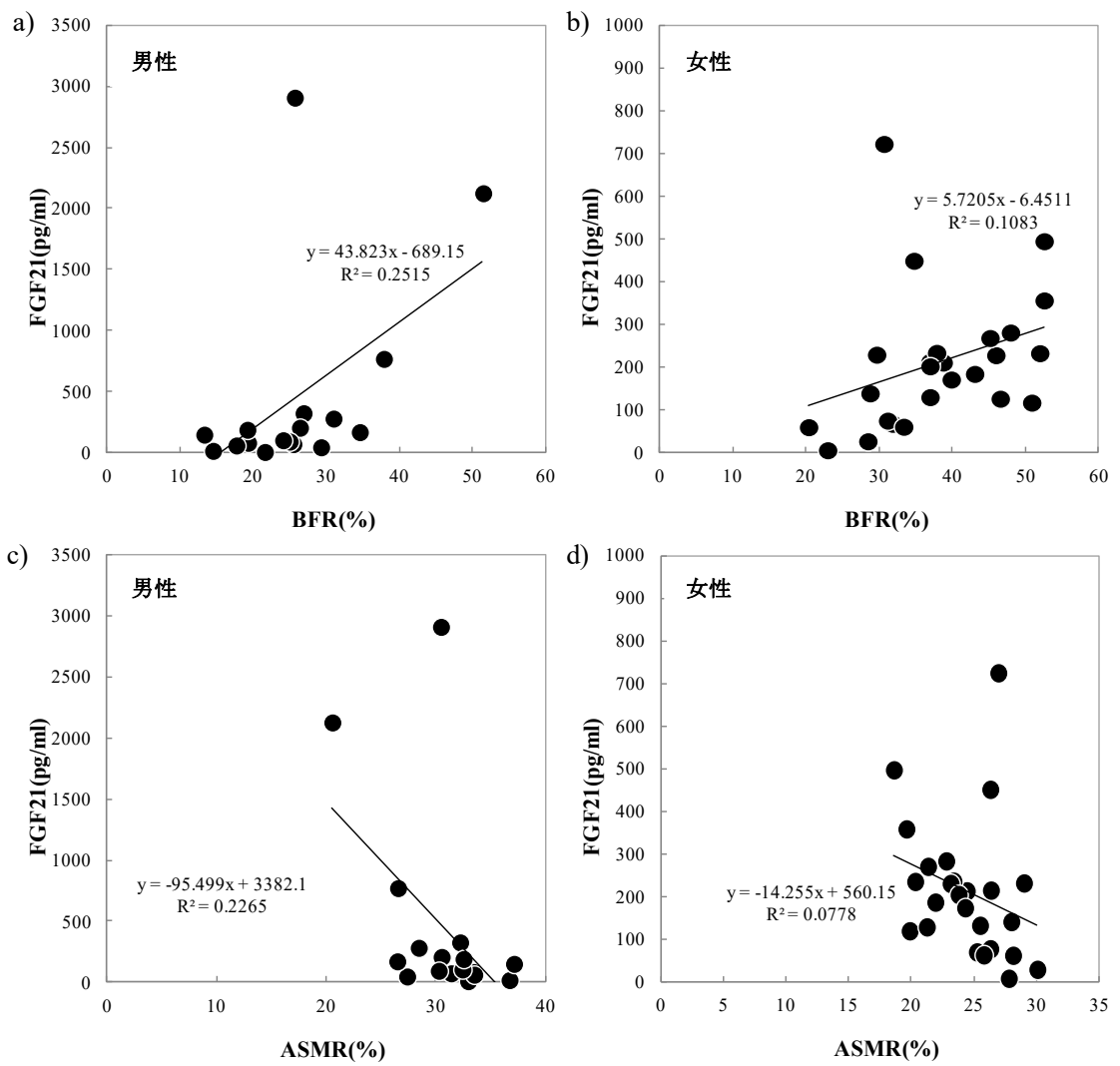


図 7. 血清 FGF21 濃度と BFR、ASMR (研究 I)

表 25. FGF21 と生化学検査値との相関（研究 I）

	男性			女性		
	n	r	P	n	r	P
Hb	16	0.146	0.590	25	-0.144	0.491
Alb	17	-0.098	0.709	25	-0.064	0.760
BUN	17	-0.129	0.622	25	0.342	0.094
Cre	17	-0.311	0.224	25	0.384	0.058
eGFR	17	0.260	0.314	25	-0.338	0.098
UA	17	-0.509	0.037*	24	0.614	0.001*
TC	17	0.330	0.196	25	0.160	0.444
HDL	17	-0.108	0.680	24	0.117	0.585
LDL	15	0.304	0.271	24	0.146	0.497
TG	17	0.522	0.032*	25	0.230	0.269
AST	17	0.099	0.706	25	0.014	0.946
ALT	17	0.066	0.800	25	0.105	0.617
$\gamma$ GTP	17	0.567	0.018*	25	0.249	0.230
CPK	17	-0.113	0.667	25	0.321	0.118
FBS	17	0.277	0.282	25	0.242	0.244
HbA1c	16	0.507	0.045*	25	0.199	0.341
GA	12	0.133	0.680	22	0.391	0.072
3HB	17	-0.428	0.087	25	-0.117	0.576
CPR	11	0.145	0.670	15	0.174	0.534
IRG	16	0.265	0.320	23	0.422	0.045*
IRI	5	0.200	0.747	12	0.073	0.822
HOMA-R	5	-0.088	0.888	12	0.287	0.366
HOMA- $\beta$	5	0.565	0.321	12	-0.250	0.432
CPI	11	0.018	0.958	15	0.048	0.866

\*P<0.05

生化学検査値では、男性で TG、 $\gamma$ GTP、HbA1c、女性で IRG が、FGF21 との有意な正相関を示した。UA は男性で負の、女性で正の相関がみられた（表 25）。

表 26. FGF21 と栄養摂取量の相関 (研究 I)

	男性 (n=17)		女性 (n=25)	
	r	P	r	P
エネルギー	0.086	0.743	0.115	0.585
たんぱく質	-0.316	0.216	-0.099	0.637
動物性たんぱく質	-0.208	0.422	-0.114	0.588
植物性たんぱく質	-0.343	0.178	-0.099	0.638
脂質	-0.216	0.406	0.251	0.227
動物性脂質	-0.262	0.309	0.149	0.476
植物性脂質	0.032	0.903	0.088	0.677
飽和脂肪酸	-0.288	0.262	0.252	0.224
一価不飽和脂肪酸	-0.113	0.667	0.262	0.205
多価不飽和脂肪酸	-0.069	0.793	0.101	0.632
n-3 PUFA	-0.113	0.667	-0.117	0.578
n-6 PUFA	-0.054	0.837	0.220	0.291
炭水化物	0.076	0.772	0.129	0.538
P エネルギー比率	-0.360	0.155	-0.378	0.063
F エネルギー比率	-0.289	0.260	0.128	0.543
C エネルギー比率	-0.186	0.474	0.054	0.798
食物繊維	-0.181	0.486	-0.331	0.106
水溶性食物繊維	-0.287	0.264	-0.230	0.269
ビタミン D	0.110	0.673	-0.185	0.377
アルコール	0.576	0.016*	-0.109	0.602

\*P&lt;0.05

栄養摂取量では、男性において血清 FGF21 濃度とアルコール摂取量で正の相関が示された (表 26)。

たんぱく質摂取制限により血清 FGF21 濃度が増加することが報告されている<sup>26-28)</sup>。血清 FGF21 濃度とたんぱく質摂取量の関係性を散布図で表すと、血清 FGF21 濃度 2000pg/ml 以上の男性 2 名が異なった傾向を示すと推察された (図 8)。血清 FGF21 濃度に関して 25% タイル値から 75% タイル値の幅である開差の 3 倍以上に該当する値をはずれ値と仮定すると、男性で最高値より 2 名、女性で最高値のみが該当した。これらの値を除くと、血清 FGF21 濃度とたんぱく質摂取量は、男性( $r=-0.714, p=0.003, n=15$ )、女性( $r=-0.030, p=0.888, n=24$ )で、前者で有意な負の相関が示された。さらに男性では、たんぱく質エネルギー比率及び体重当たりのたんぱく質摂取量も血清 FGF21 濃度との相関が示された( $r=-0.564, p=0.028$  および  $r=-0.517, p=0.049$ )。

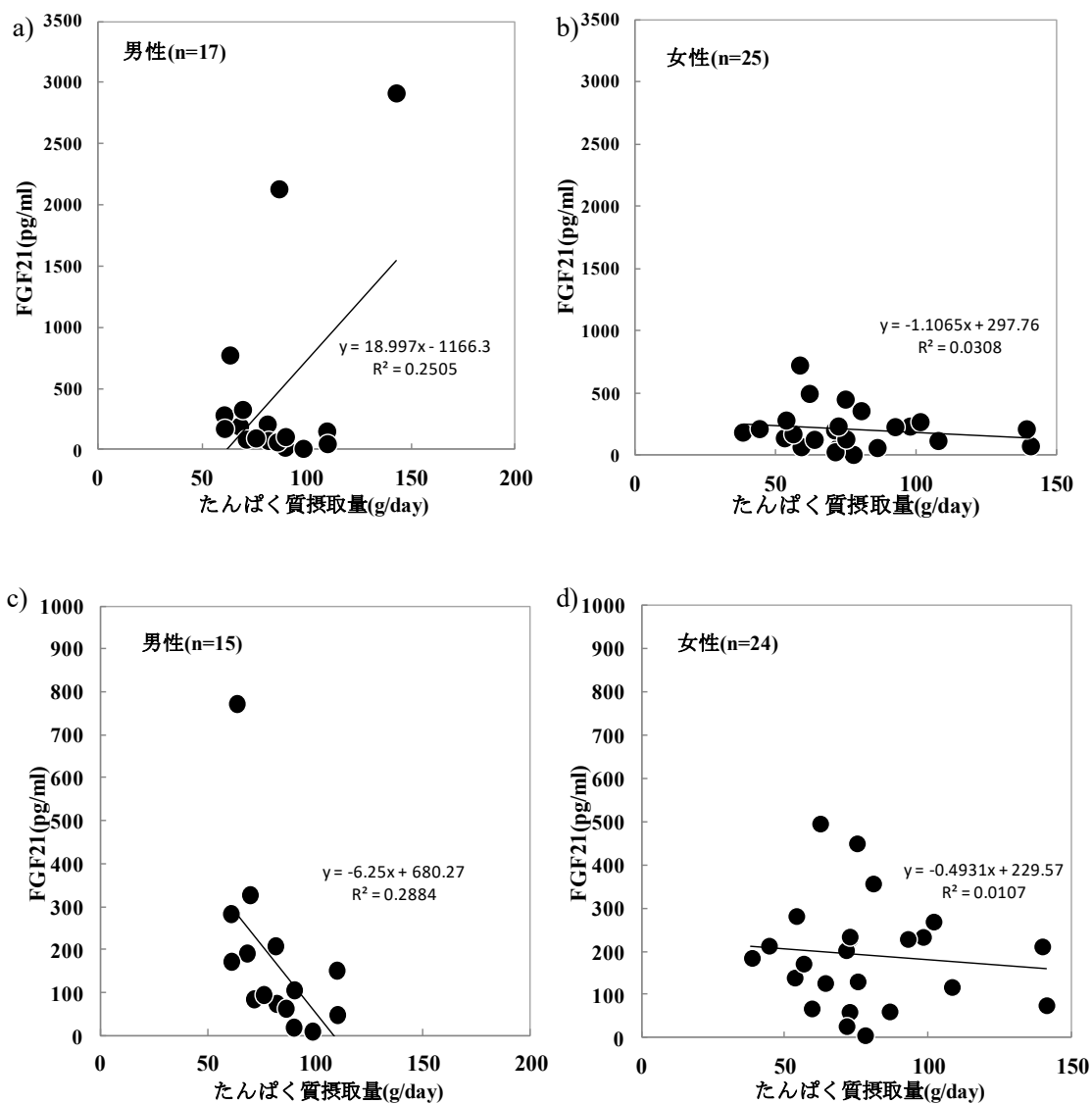


図 8. 血清 FGF21 濃度とたんぱく質摂取量 (研究 I)

a), b) 全対象者の散布図。c), d) 血清 FGF21 濃度に関して開差の 3 倍以上に該当した男性 2 名、女性 1 名の値を異常値として除いて示した散布図。

炭水化物摂取制限も、血中 FGF21 濃度を増加させることが報告されている<sup>35,36)</sup>。前述と同様に外れ値を除いた場合にも、血清 FGF21 濃度と炭水化物摂取量は有意な相関を示さなかった(男性: $r=0.154$ 、 $p=0.585$ 、女性: $r=0.135$ 、 $p=0.530$ ) (図 9)。

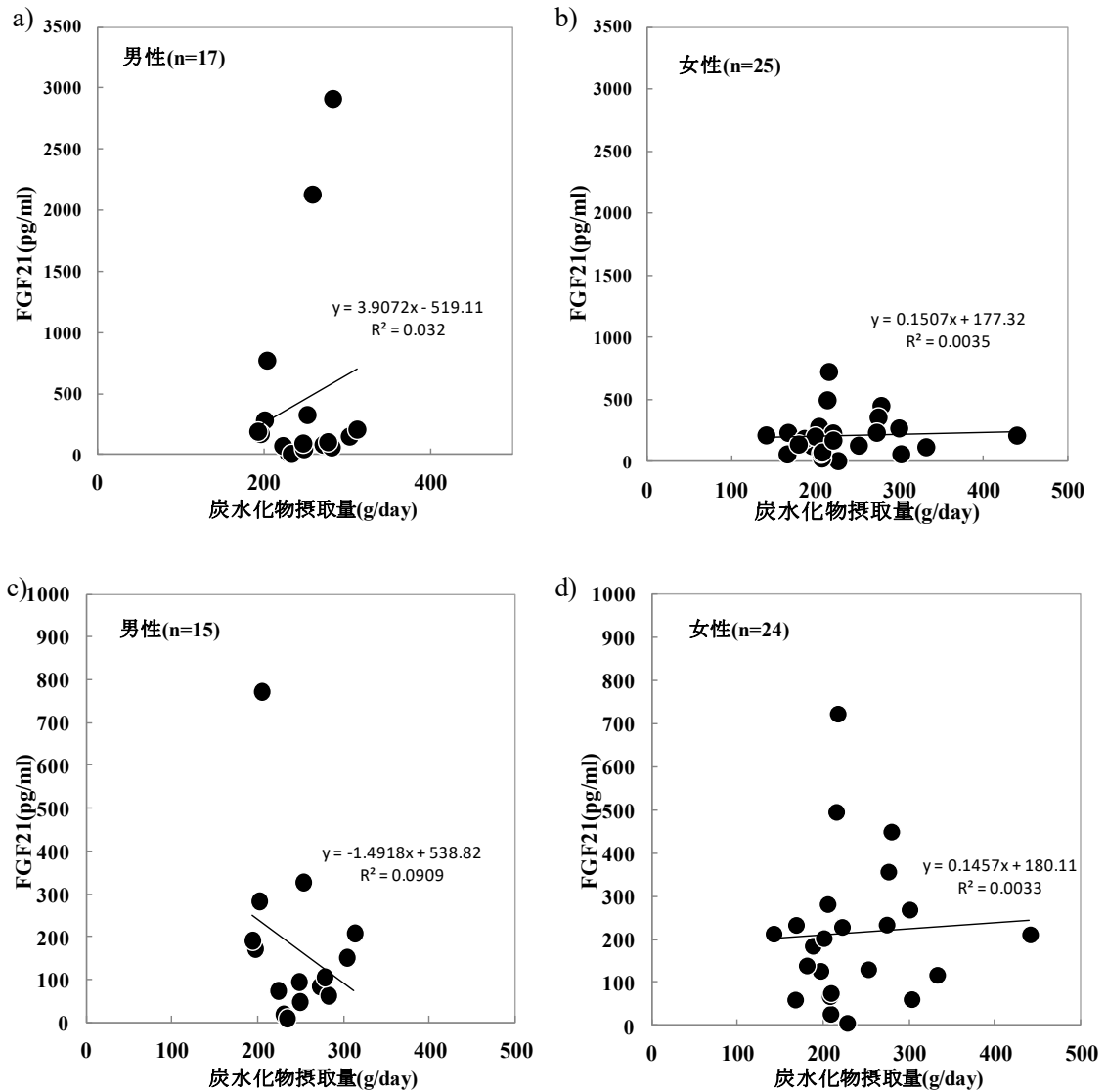


図 9. 血清 FGF21 濃度と炭水化物摂取量 (研究 I)

a), b) 全対象者の散布図。c), d) 血清 FGF21 濃度に関して開差の 3 倍以上に該当した男性 2 名、女性 1 名の値を異常値として除いて示した散布図。



3-2) 2015-2016年の縦断的结果

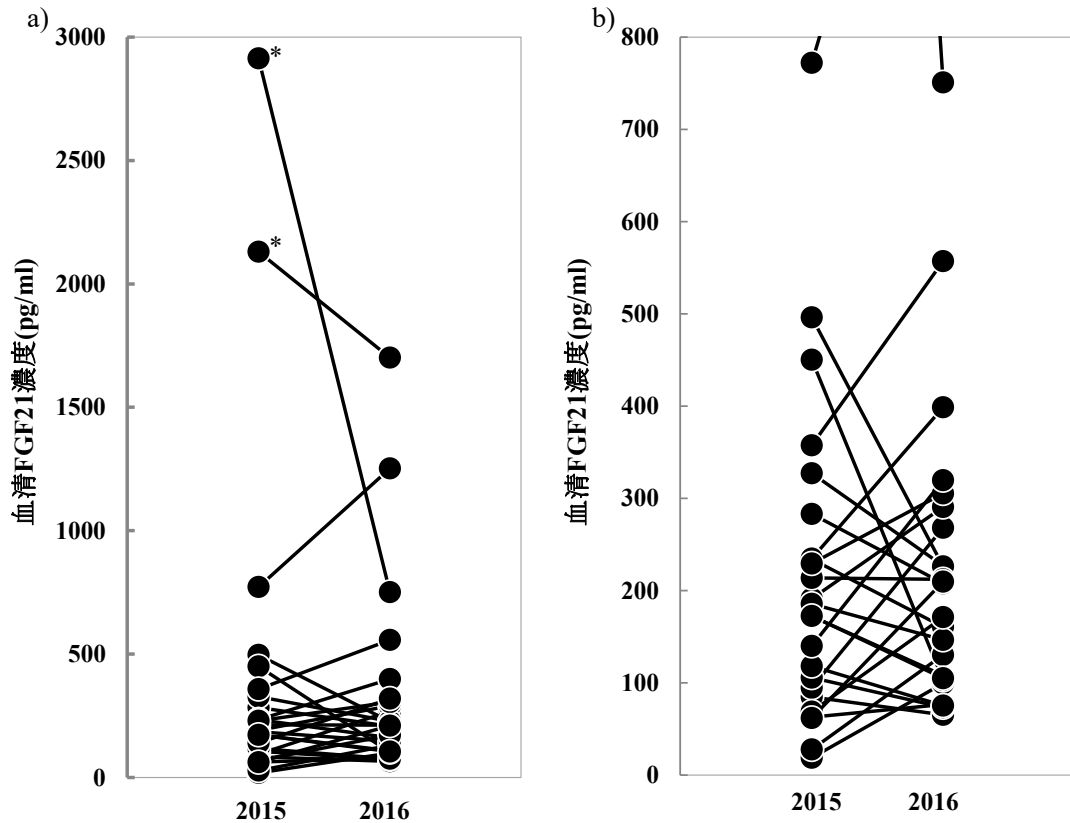


図 10. 血清 FGF21 濃度の 1 年間の変化 (研究 II)

a)縦軸を FGF21 濃度とし、その上限値を 3.5ng/ml で表示。b) FGF21 濃度の上限値を 0.8ng/ml で表示。\*は、25%タイル値から 75%タイル値の幅である開差の 3 倍以上に該当する値であり、外れ値として扱っている。

2015 年から 2016 年にかけての追跡研究 (研究 II) の対象者 26 名 (男性 12 名、女性 14 名) における 2015 年 (研究 II') の血清 FGF21 濃度は、男性 151.30 (68.25-305.05) pg/ml、女性 203.30 (97.10-252.10) pg/ml で男女間に有意差はなく ( $p=0.617$ )、最高値は 2913.5 pg/ml、最低値は 18.6pg/ml であった。男女を含めた対象者全 26 名の解析では、2015 年 188.35 (92.08-334.70) pg/ml、2016 年 208.65 (104.45-308.85) で有意な変化はみられなかった ( $p=0.732$ ) (図 10)。

表 27. FGF21 と身体計測値の相関 (研究Ⅱ')

	男性 (n=12)		女性 (n=14)	
	r	P	r	P
年齢	0.070	0.828	-0.239	0.411
体重	0.515	0.087	0.535	0.049*
BMI	0.543	0.068	0.481	0.081
BFR	0.769	0.003*	0.524	0.054
SMR	-0.629	0.028*	-0.500	0.069
ASMI	0.007	0.983	0.335	0.241
ASMR	-0.699	0.011*	-0.506	0.065

\*P<0.05

身体計測値において FGF21 と有意な相関を示したのは、男性で BFR と SMR、ASMR、女性で体重であった (表 27)。男性において有意な正の相関のあった項目について重回帰分析を行い、BFR のみ強い関連性が示された ( $\beta=0.501$ 、 $p=0.040$ )。

生化学検査値では、男性で FGF21 と  $\gamma$ GTP と有意な正相関を示した。UA は、男女ともに FGF21 との相関を示したが、男性では負の、女性では正の相関がみられた。栄養摂取量値では、有意な相関を示した項目はなかった (表 28)。

表 28. FGF21 と栄養摂取量値の相関 (研究Ⅱ')

	男性 (n=12)		女性 (n=14)	
	r	p	r	p
エネルギー	-0.021	0.948	0.098	0.739
たんぱく質	-0.098	0.762	-0.018	0.953
動物性たんぱく質	0.014	0.966	0.048	0.870
植物性たんぱく質	-0.336	0.286	-0.123	0.675
脂質	-0.238	0.457	0.168	0.566
動物性脂質	-0.007	0.983	0.101	0.732
植物性脂質	0.014	0.966	0.191	0.514
飽和脂肪酸	-0.336	0.286	0.164	0.576
一価不飽和脂肪酸	-0.238	0.457	0.229	0.430
多価不飽和脂肪酸	-0.070	0.829	0.131	0.655
n-3 PUFA	0.063	0.846	-0.076	0.797
n-6 PUFA	-0.329	0.297	0.202	0.488
炭水化物	-0.007	0.983	0.051	0.863
P エネルギー比率	0.105	0.746	-0.176	0.547
F エネルギー比率	-0.315	0.319	0.155	0.596
C エネルギー比率	-0.294	0.353	-0.083	0.779
食物繊維	-0.014	0.966	-0.262	0.366
水溶性食物繊維	-0.007	0.983	-0.029	0.923
ビタミン D	0.385	0.217	-0.059	0.840
アルコール	0.384	0.217	0.034	0.907

\*P<0.05

横断研究 (研究 I) と同様に、血清 FGF21 濃度の開差の 3 倍以上に該当する値を外れ値とすると、男性でのみ 2 名が該当した。これらの値を除くと、血清 FGF21 濃度とたんぱく質摂取量は、男性( $r=-0.709$ ,  $p=0.022$ ,  $n=10$ )となり、有意な負の相関が示された。

表 29.  $\Delta$  FGF21 と  $\Delta$  身体計測値の相関 (研究Ⅱ)

	男性 (n=12)		女性 (n=14)	
	r	P	r	P
$\Delta$ 体重	-0.032	0.923	-0.157	0.591
$\Delta$ BMI	-0.078	0.809	-0.271	0.349
$\Delta$ BFR	0.620	0.032*	0.066	0.824
$\Delta$ SMR	-0.653	0.021*	-0.113	0.702
$\Delta$ ASMI	-0.450	0.142	-0.396	0.160
$\Delta$ ASMR	-0.660	0.020*	-0.075	0.799

\*P<0.05

身体計測値の変化量の中で  $\Delta$  FGF21 と有意な相関を示したのは、男性で  $\Delta$  BFR と  $\Delta$  SMR、 $\Delta$  ASMR であり、横断的解析と同様な項目であった (表 29)。一方、女性では相関を示す項目はなかった (表 29)。男性に関して  $\Delta$  FGF21 を従属変数、

$\Delta$ BFR、 $\Delta$ SMR、 $\Delta$ ASMR を独立変数として重回帰分析を行い、 $\Delta$ ASMR で強い関連性が示された ( $\beta=-0.777$ ,  $p=0.030$ )。 $\Delta$ FGF21 と  $\Delta$ ASMR の関係性を散布図で示した (図 11)。

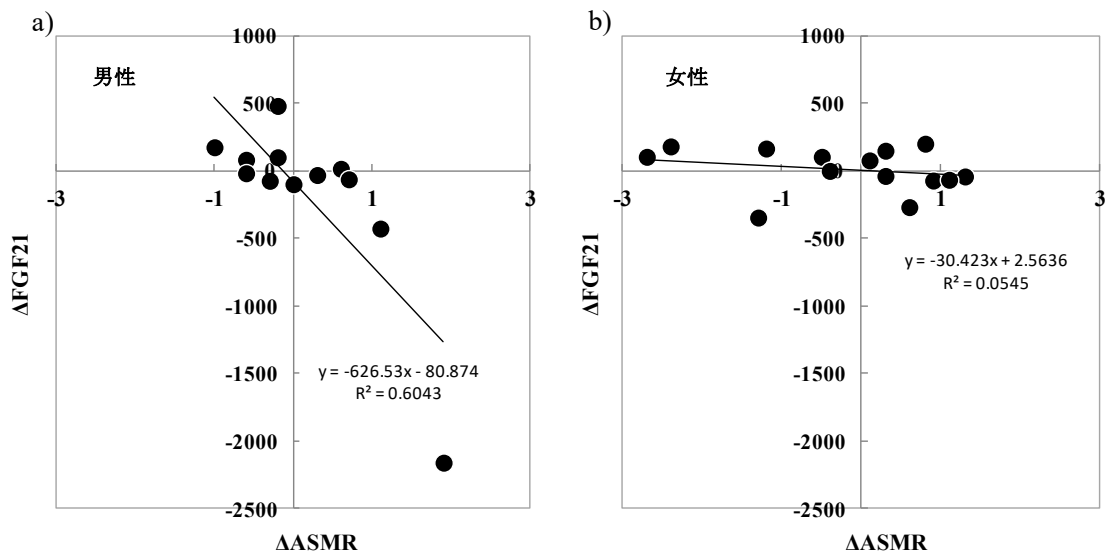


図 11.  $\Delta$  FGF21 濃度と  $\Delta$  ASMR の散布図

1 年間の変化量に関して、生化学検査項目の変化量の中で  $\Delta$ FGF21 と有意な相関を示したのは、男性において  $\Delta$ HDL で正の、 $\Delta$ LDL、 $\Delta$ CPI で負の相関がみられた。女性では  $\Delta$ AST と負の相関がみられた。栄養摂取量では、横断的に解析した場合と同様に、有意な相関を示した項目はなかった (表 30)。

表 30. 栄養摂取量と  $\Delta$  FGF21 の相関 (研究 II)

	男性 (n=12)		女性 (n=14)	
	r	P	r	P
エネルギー	-0.252	0.430	-0.039	0.896
たんぱく質	-0.231	0.471	0.032	0.912
動物性たんぱく質	-0.343	0.276	0.056	0.849
植物性たんぱく質	0.140	0.665	-0.022	0.941
脂質	-0.182	0.572	-0.131	0.654
動物性脂質	-0.217	0.499	0.081	0.783
植物性脂質	-0.133	0.681	-0.282	0.330
飽和脂肪酸	0.007	0.983	-0.100	0.734
一価不飽和脂肪酸	-0.273	0.391	-0.198	0.497
多価不飽和脂肪酸	-0.175	0.586	-0.067	0.821
n-3 PUFA	-0.420	0.175	0.101	0.732
n-6 PUFA	-0.014	0.966	-0.126	0.668
炭水化物	-0.392	0.208	0.021	0.942
P エネルギー比率	-0.126	0.697	0.136	0.642
F エネルギー比率	0.077	0.812	-0.146	0.618
C エネルギー比率	0.028	0.931	0.086	0.769
食物繊維	-0.273	0.391	0.218	0.455
水溶性食物繊維	-0.266	0.404	0.037	0.899
ビタミン D	-0.510	0.090	0.103	0.725
アルコール	-0.164	0.611	-0.034	0.907

\*P<0.05

研究Ⅱ'と同様に、血清 FGF21 濃度の開差の 3 倍以上を外れ値とし、該当する男性 2 名を除いたが、血清 FGF21 濃度とたんぱく質摂取量には有意な相関は示されなかった ( $r=0.200$ ,  $p=0.580$ ,  $n=10$ )。血清 FGF21 濃度とたんぱく質摂取量の関係性を散布図で示した (図 12)。

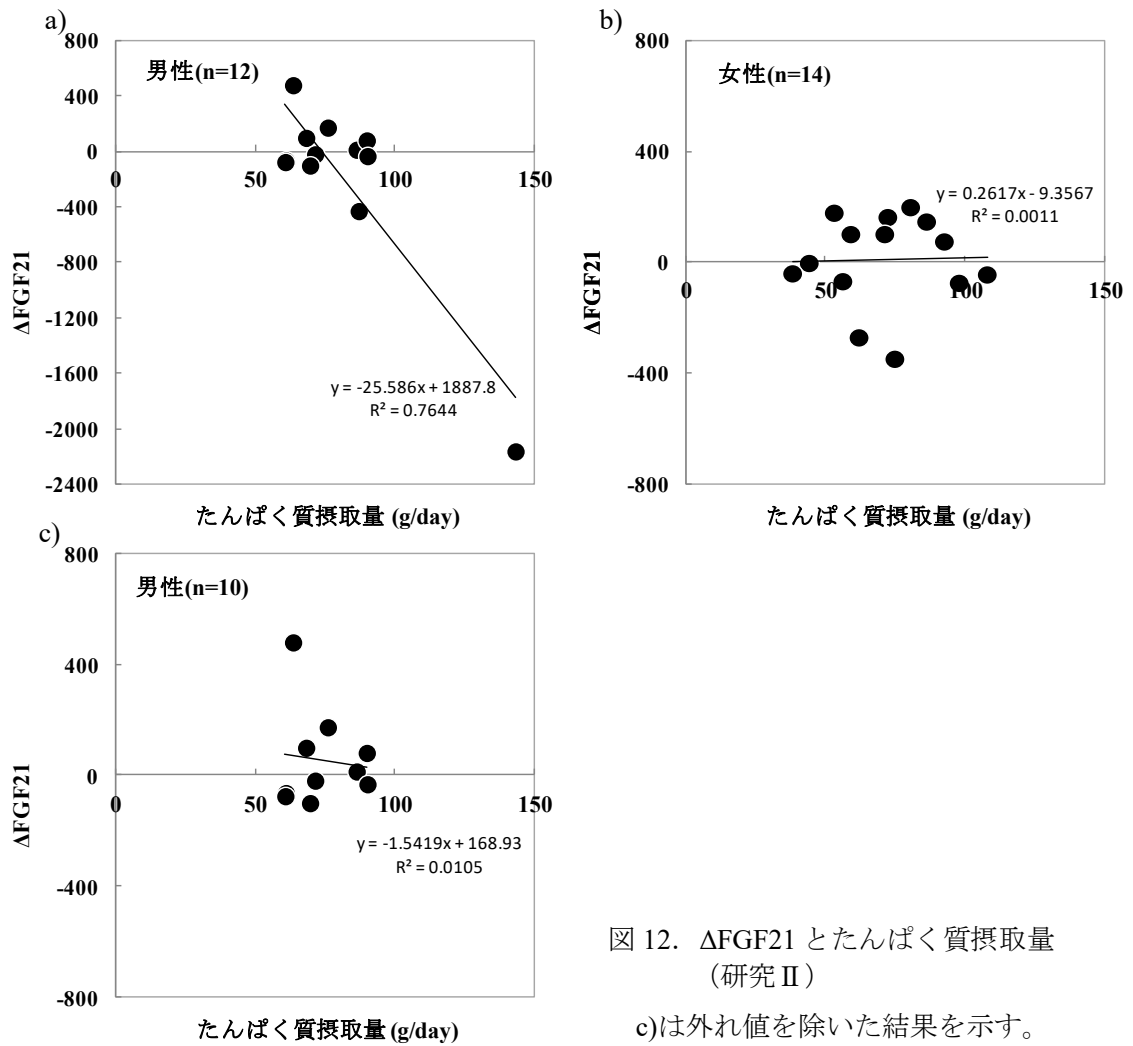


図 12.  $\Delta\text{FGF21}$  とたんぱく質摂取量 (研究Ⅱ)

c)は外れ値を除いた結果を示す。

## 考 察

### 1. 糖尿病患者の筋肉の量的指標に関して

2型糖尿病患者、男性17名、女性25名を対象とした本調査（研究 I）では、BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の肥満域の対象者が、男性23.5%、女性64.0%と男性に比して女性で有意に高かった。女性における肥満者の割合は、平成28年国民健康・栄養調査結果では20.6%と報告されており<sup>37)</sup>、母数の違いや対象者の年齢層を考慮しても、本調査の対象女性では比較的肥満者の割合が高いと言える。この高い割合は、2型糖尿病の成因の一つに肥満があることに起因しており、2015年には10年前に比してT2DM患者のBMIが平均値で約 $0.5\text{kg}/\text{m}^2$ 増加したとするJapan Diabetes Clinical Data Management Study Groupの報告からも<sup>38)</sup>、肥満と2型糖尿病が合併している患者の割合が高い状況は、本調査に限定したことはないと考えられる。

体組成測定法には、本研究で用いたBIA法の他に、密度計測法や二重エネルギーX線吸収法（DXA）がある。BIA法は、体液又は電解質の異常や急速な変化状態にある患者に用いた場合に測定値の誤差が大きくなるが、非侵襲的であるため被験者の負担が少なく、体液・電解質異常のない慢性疾患患者には有用とされている<sup>39)</sup>。これまでに複数のサルコペニアの判定基準が提唱されてきたが、人種による身体的な特徴を勘案し、日本人ではAWGSから報告されたもの<sup>2)</sup>を用いており、BIA法を用いた基準値が設定されている。本調査（研究 I）では、男性35.2%、女性16.0%でASMIがAWGSの基準未満に該当しており、そのすべてが非肥満者であった。ASMIは、男性で年齢との負の相関がみられ、筋肉量は中年期から高齢期にかけて低下する<sup>40)</sup>ことから、ASMIは筋肉量の指標として妥当であることを示唆すると考えられる。しかしながら、年齢とBMIにも有意な負の相関があり、ASMIはBMIと正の相関があった。ASMIとBMIが正の相関があることは、それぞれの算出式からも予測できることである。すなわち、年齢とBMIに負の相関がある場合に、ASMIは年齢とともに減少する傾向を示しやすい性質をもつと考えられる。このことは、年齢とBMIに相関がみられなかった女性では、

年齢とASMIに相関が示されなかったことから裏付けられる。

さらに横断的な検討（研究Ⅲ）ではあるが、ASMIと筋肉の質的な指標との関連性を検討する目的で、握力との関連について解析したが、男女ともに相関は示されず、肥満者、非肥満者ともに相関が示されなかった。他方、これまでの報告<sup>16)</sup>でサルコペニア肥満を判定するためにしばしば用いられているSMR、四肢のみの骨格筋量を体重で除したASMRは、本研究において女性の肥満者で握力との強い正相関があり、統計的な有意ではなかったが、男性でもその傾向が示された。肥満者で握力が少ない対象者であっても、体重と正の相関が示されたASMIを評価指標として用いた場合、量的には問題のないサルコペニア前段階と判定され、サルコペニアと判断されるケースは非常に少なくなることが予想される。したがって、肥満者の割合が高い2型糖尿病においては、ASMIのみではなくSMRやASMRを筋肉の量的な指標として用いることが適していると考えられた。

## 2. 糖尿病患者のサルコペニアを考慮した療養の指標について

血糖コントロールの指標であるHbA1cと身体測定関連項目並びに摂取栄養量関連項目との関係について、横断的な検討（研究Ⅰ）により、HbA1cは男性で体脂肪率、女性でBMI並びに脂質エネルギー比率と高い相関を示した。なお、Hbは男性に比して女性において有意に低値であり、HbA1cはHbに影響されるが、本調査では男女別で解析をしているため、統計的な補正は行わなかった。HbA1cとBMI、体脂肪率は正相関があった理由として、体重や体脂肪率の増加により、脂肪細胞から血中に分泌されるアディポカインが増加し、インスリン抵抗性が惹起される<sup>41)</sup>こと等が考えられる。脂質エネルギー比率とHbA1cが逆相関することは、偏相関を用いた解析によりBMIとは独立してHbA1cと関連していたが、因果関係は不明である。可能性としては、脂質エネルギー比率の増加により減少する可能性があり、血糖の増減に大きく影響する炭水化物エネルギー比率の関与が考えられる。単相関分析の結果ではあるが、炭水化物エネルギー比率はHbA1cとの有意な負の相関が示されている。



2015年から2016年の1年間の追跡調査（研究Ⅱ）において、体重変化がみられた対象者は、体脂肪量の優位な変化がみられたものや主に除脂肪体重が変化したものなど、体重の増減の質は個々人で異なっていた。HbA1cと身体計測値に関する横断的な解析（研究Ⅰ）でBFRやBMIと強い関連性があったが、このことが限定された期間においても同様であるか確認するために、1年間の各変化量の関係について解析した。解析は、身体計測値や血糖コントロールの指標となる生化学検査項目の変化量において男女間での有意差がないことを確認した上で、変化量には男女差はないと考え、男女の実測値を統合して行った。HbA1cを従属因子、単相関の認められた複数の項目を独立因子として重回帰分析を行い、SMRのみで強い関連性が示された。このことはインスリン治療の有無に関係なく確認された。血糖コントロール不良により、上下肢筋量と体幹筋量それぞれの体重に対する割合が有意に低下すると報告されており<sup>42)</sup>、筋量の増減が血糖コントロールに影響する可能性があることが示唆されている。すなわち、良好な血糖コントロールを目指す上で、体重や体脂肪量のみではなく、筋肉量も視野に入れること、特に、量そのものではなく骨格筋量と体重の比で考えることが必要であり、筋肉量を増加するだけでなく、体脂肪量を減少させる際に可能な限り筋肉量を維持させることも重要であると考えられた。

横断的な調査（研究Ⅰ）において、HbA1cはBFRやBMIと強い関連性を示したが、本研究の目的は糖尿病療養におけるサルコペニアを視野に入れた血糖コントロールの評価指標を探索することであり、一定期間を追跡した結果（研究Ⅱ）より導かれたSMRが最も合目的と考えられる。なお、SMRは横断的な調査（研究Ⅰ）においても、単相関分析では有意な負の相関が示されている。良好な血糖コントロールを得るために、SMRの維持、増加を図ることは、療養上の1つの目標となり、評価すべき指標となる可能性が示唆された。

### 3. SMRと栄養について

前述より、サルコペニア肥満を含むサルコペニアを視野に入れた2型糖尿病における療養の評価指標として最も有用性が高いと考えられたのはSMRであり、

研究Ⅱにおいて、その 1 年間の変化量は動物性たんぱく質摂取量と正の相関がみられた。SMR は、筋肉量を増加させるのみならず、筋肉量をできるだけ維持しながら脂肪組織を効率よく減少することで増加する。筋肉量の維持、増加には、運動と栄養、特にアミノ酸を十分に摂取することが有効である<sup>21)</sup>。アミノ酸の中でもロイシンをはじめとする分岐鎖アミノ酸 (BCAA) は、筋肉の基質となるだけでなく、インスリンとの協働で筋肉たんぱく質合成を誘導するシグナルを活性化する作用がある<sup>43)</sup>。BCAA は動物性たんぱく質に多く含まれており、魚や肉などのたんぱく源を摂取することが、SMR の維持、増加に寄与する可能性が考えられた。なお、動物性たんぱく質摂取量と相関の示された生化学検査値は、HbA1c 以外にはなく (Data not shown)、腎機能や脂質代謝のパラメータへの影響は認められなかった。さらに、インスリンの有無で対象者を大別した場合、インスリン治療群では、ビタミン D 摂取量とのみ関連性が示された。ビタミン D 投与群により転倒発生率が約 20%減少したこと<sup>44)</sup>や、65 歳以上の高齢者では血中の 25(OH)D 濃度が、筋肉量、筋力および機能と関連していた<sup>45)</sup>ことから、ビタミン D の摂取は、筋肉の質、量の両側面でサルコペニアに関連している可能性がある。さらに、ビタミン D は、骨格筋においてインスリンおよびロイシンによる Akt/mTOR 依存性経路を刺激し、タンパク質合成のさらなる活性化をもたらす<sup>46)</sup>ことが報告されている。

#### 4. HbA1c と栄養について

健康者においては血糖値上昇のコントロールに高粘性、水溶性の食物繊維の摂取が有効でことが示されており<sup>47)</sup>、追跡調査 (研究Ⅱ) では  $\Delta$ HbA1c が水溶性食物繊維摂取量とのみ負の相関が示されたことから、水溶性食物繊維は糖尿病患者においても良好な血糖コントロールを得る上で効果的であることを支持する結果であると考えた。なお、水溶性食物繊維と相関の示された生化学検査値は、HbA1c 以外にはなく (Data not shown)、他の生活習慣病との関連性はみられなかった。さらに、インスリンの有無で対象者を大別した場合、非インスリン投与群では、HbA1c がたんぱく質摂取量とのみ関連性が示された。推論では

あるが、非インスリン投与群ではインスリン投与群に比して筋肉合成に十分なインスリンが供給されず、比較的非効率な筋肉合成となっているため、たんぱく質摂取量が強く影響する結果となったのではないかと考えた。なお、栄養素等摂取量の調査に用いた BDHQ は、摂取栄養素等の相対的な比較に用いる場合の科学的な有用性が示されており<sup>34)</sup>、相関を解析する上では問題がないと考えられる。

## 5. 栄養指標としてのFGF21の可能性

対象者 42 名の研究Iにおいて、血清 FGF21 濃度は、男性 151.30 (68.25-305.05) pg/ml、女性 203.30 (97.10-252.10) pg/ml で、18.6 pg/ml から 2913.5 pg/ml まで分布していた。血清 FGF21 濃度は、20~65 才の日本人の健常者を対象とした調査では、中央値 189 pg/ml、 $272\pm 388$  pg/ml、16 pg/ml から 4577 pg/ml まで<sup>48)</sup>、20~80 才の健常男女を対象とした研究では中央値 156pg/ml、21 pg/ml から 5300pg/ml まで分布していた<sup>49)</sup> と報告されており、分布の広さは 2 型糖尿病患者で特異的にみられるものではないと考えられる。

重回帰分析により血清 FGF21 濃度は、横断的調査である研究I、II' では BFR と正相関、追跡調査である研究 II では、ASMR との負の相関が示された。生理条件下における血液中の FGF21 は、ほぼ全て肝臓に由来し<sup>19)</sup>。体脂肪と相関のみられた血清 FGF21 濃度は肝臓からの発現に依存したものと考えられるが、FGF21 発現を誘導する機序は不明である。血清 FGF21 濃度の増減は、BMI や体脂肪量などの肥満関連指標と関係しており<sup>50,51)</sup>、肥満は FGF21 耐性状態<sup>52)</sup>とも考えられている。

本調査の横断的調査 (研究I) では、栄養摂取量の中で血清 FGF21 濃度と有意な相関を示した項目はなかった。他の対象者に比して、血清 FGF21 濃度が 1000pg/ml 以上高値の男性が 2 名存在し、開差の 3 倍以上に相当する値であった。女性においても開差の 3 倍以上に相当する値が 1 名に確認され、これらを外れ値として除外して解析を行ったところ、男性においてたんぱく質摂取量との有意な負の相関が示された。なお、炭水化物制限でも増加すると報告されている<sup>35,36)</sup>

が、炭水化物の摂取量は、外れ値の有無に関わらず相関が示されておらず、炭水化物摂取による血清 FGF21 濃度への影響は、たんぱく質摂取量ほど強くないのではないことが考えられた。

血清 FGF21 濃度は、たんぱく質摂取制限により増加する<sup>28)</sup>他、1 週間程度の絶食<sup>53)</sup>や PPAR $\alpha$  アゴニストであるフィブレート投与<sup>49)</sup>によって増加する。外れ値とした対象者は、フィブレート系薬剤の服用はなく、摂取栄養量の調査から長期間の絶食があったことは考えにくい。血清 FGF21 濃度の著しい上昇の理由が不明であることから、解析対象から除外することが適切であるとは言い難い面がある。高値の理由が明らかになれば、そのような対象を除いた場合に、血清 FGF21 濃度は、たんぱく質摂取量を示す生体指標となりえる可能性があると考えられる。他方、女性において、外れ値の有無に関わらず、たんぱく質摂取量との相関が示されなかった理由として、たんぱく質制限への感受性が、雄に比して雌で低いとのマウスを用いた報告<sup>54)</sup>があり、同様なことがヒトでも示されている可能性が考えられる。

最後に、男女とも追跡調査（研究II）では外れ値の有無に関わらず相関が示されなかった。本研究の目的は、血清 FGF21 濃度が増加した場合、たんぱく質摂取量が必要量を満たしていないという生体指標や代謝パラメーターとして活用できるかを検討することであり、そのためには横断的ではなく、一定期間内で仮説が証明されなければ目的と合致しない。横断的研究（研究I）では、著しい高値者を合理的に除けると判断できた場合、男性において、生体指標となる可能性が示されたが、追跡調査（研究II）ではその可能性示されておらず、本研究では糖尿病の食事療法を評価する療養上の指標となる可能性を十分に支持する結果を得ることができなかった。

2型糖尿病患者を対象とした本研究において、SMRが握力及びHbA1cと相関があったことから、糖尿病療養上の評価指標として有用な可能性がある。今後、体重のみならず、SMRを維持、増加させることを目標に食事療法や運動療法に取り組んだ場合、筋肉の質および血糖コントロールにどのように影響するのか注目する必要がある。本研究では、栄養摂取量調査を初年度のみ実施しており、

1年間に栄養摂取量が増減している可能性は否定できない。食事は季節の影響を受けることも考えられるため、四季ごとに調査を行い、血清FGF21濃度との相関について検討することも必要であると考えられる。

## 結語

2型糖尿病患者において、特に肥満を合併した場合には、ASMIよりもSMRがサルコペニアを判別するための筋肉の量的指標となる可能性が示唆された。加えて、インスリン治療の有無に関わらず、SMRとHbA1cそれぞれの1年間の変化量に有意な負の相関がみられたことから、SMRはサルコペニアを視野に入れた糖尿病療養を実施する上で、有用な指標となると考えられた。HbA1cは水溶性食物繊維と、SMRは動物性たんぱく質、ビタミンDとの有意な相関がみられ、これらを食事療法において重視することで、血糖コントロールとサルコペニア予防の両面で効果が期待できる可能性がある。血清FGF21濃度は、横断的検討では、食事療法時のたんぱく質摂取不足を示す指標となる可能性が示されたものの、追跡調査では同様な傾向が示されず、本研究では糖尿病の食事療法を評価する療養上の指標となる可能性を十分に支持する結果を得ることができなかった。

## 謝 辞

調査に協力していただきました患者の皆様に厚く御礼を申し上げます。研究に際し、様々な協力をしていただきました丹藤研究室の皆様に御礼を申し上げます。

## 引用文献

- 1) International Diabetes Federation (IFD). IDF Diabetes Atlas Seventh Edition. 2015.  
Available from: <http://www.diabetesatlas.org/> (2017-09-19)
- 2) General Foundation for welfare Labor Statistics Association. Summary of Patient survey 2015. Available from:  
[http://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hss/sps\\_2014.html](http://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hss/sps_2014.html). (2017-09-19)
- 3) Ministry of Internal Affairs and Communications Statistics Bureau. Current Population Estimates. 2016. Available from:  
<http://www.stat.go.jp/english/data/jinsui/2016np/index.html>. (2017-09-19)
- 4) Rosenberg IH: Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*, 127(5 Suppl): 990S-991S, 1997.
- 5) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al: Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. Feb;15(2):95-101, 2014.
- 6) Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, et al: Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care*, 33(7):1497-9, 2010
- 7) Anbalagan VP, Venkataraman V, Pradeepa R, Deepa M, Anjana RM, Mohan V: The

- prevalence of pre sarcopenia in Asian Indian individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 15(9): 768-75, 2013.
- 8) Wang T, Feng X, Zhou J, Gong H, Xia S, Wei Q, et al: Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly associated with aging. *Sci Rep*, 13:6:38937, 2016.
  - 9) Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J: Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes*, 53(6): 1543-8, 2004.
  - 10) Andersen H, Stålberg E, Gjerstad MD, Jakobsen J: Association of muscle strength and electrophysiological measures of reinnervation in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*, 21(12): 1647-54, 1998.
  - 11) Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Grady JJ, Volpi E: Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 291(4): E745-54, 2006.
  - 12) Pereira S, Marliss EB, Morais JA, Chevalier S, Gougeon R: Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes*, 57(1): 56-63, 2008.
  - 13) Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L: Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11(6): 693-700, 2008.



- 14) Srikanthan P, Karlamangla AS: Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(9): 2898-903, 2011.
- 15) Shimizu R, Yokoyama A, Yanagimachi M, Tando Y: Investigation of the association between skeletal muscle index (SMI) and blood biochemical parameters in type 2 diabetic patients. *Trends of Nutrition*, 2(1): 29-31, 2017.
- 16) Kohara K: Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. *Endocrine*, 45(1): 15-25, 2014.
- 17) Itoh N: Hormone-like (endocrine) Fgfs: their evolutionary history and roles in development, metabolism, and disease. *Cell Tissue Res*, 342(1): 1-11, 2010.
- 18) Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N: Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta*, 1492(1): 203-6, 2000.
- 19) Markan KR, Naber MC, Ameka MK, Anderegg MD, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, et al: Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding. *Diabetes*, 63(12):4057-63, 2014.
- 20) Kuroda M, Muramatsu R, Maedera N, Koyama Y, Hamaguchi M, Fujimura H, et al: Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system. *J Clin Invest*, 127(9):3496-3509, 2017.
- 21) Adams AC, Yang C, Coskun T, Cheng CC, Gimeno RE, Luo Y, et al: The breadth of

- FGF21's metabolic actions are governed by FGFR1 in adipose tissue. *Mol Metab*, 2(1):31-7, 2012.
- 22) Owen BM, Ding X, Morgan DA, Coate KC, Bookout AL, Rahmouni K, et al: FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss. *Cell Metab*, 20(4):670-7, 2014.
- 23) Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al: FGF-21 as a novel metabolic regulator. *Clin Invest*, 115(6):1627-35, 2005.
- 24) Kharitononkov A, Wroblewski VJ, Koester A, Chen YF, Clutinger CK, Tigno XT, , et al: The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology*, 148(2):774-81, 2007.
- 25) Kharitononkov A, Beals JM, Micanovic R, Strifler BA, Rathnachalam R, Wroblewski VJ, et al: Rational design of a fibroblast growth factor 21-based clinical candidate, LY2405319. *PLoS One*, 8(3):e58575, 2013.
- 26) Laeger T, Henagan TM, Albarado DC, Redman LM, Bray GA, Noland RC, et al: FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. *J Clin Invest*, 124(9):3913-22, 2014.
- 27) De Sousa-Coelho AL, Relat J, Hondares E, Pérez-Martí A, Ribas F, Villarroya F, et al: FGF21 mediates the lipid metabolism response to amino acid starvation. *J Lipid Res*, 54(7):1786-97, 2013.

- 28) Maida A, Zota A, Sjøberg KA, Schumacher J, Sijmonsma TP, Pfenninger A, et al: A liver stress-endocrine nexus promotes metabolic integrity during dietary protein dilution. *J Clin Invest*, 126(9):3263-78, 2016.
- 29) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al: Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. *Am J Kidney Dis*, 53(6):982-92, 2009.
- 30) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7):412-9, 1985.
- 31) Asano T, Kawamura M, Watanabe T, Abe M, Chin R, Miyazaki S, Hirata Y, et al: Indices of Urinary and Serum C-peptide Corrected with Fasting Plasma Glucose for Decision-making of Insulin Therapy in Type 2 Diabetes-Validation and Comparison. *J. Japan Diab Soc*, 51(8):759~763, 2008.
- 32) 日本肥満学会編集. 肥満症診療ガイドライン.pp.4-5, ライフサイエンス出版株式会社, 東京, 2016.
- 33) Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, et al: Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary

- records in Japanese adults. *Public Health Nutr*, 14(7):1200-11, 2011.
- 34) Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C: Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol*, 22(2):151-9, 2012.
- 35) Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al: Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab*. 5(6):415-25, 2007.
- 36) Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E: Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab*, 5(6):426-37, 2007.
- 37) 厚生労働省, 平成 28 年 国民健康・栄養調査結果の概要,  
[www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/kekkagaiyou\\_7.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/kekkagaiyou_7.pdf) (2017-09-19)
- 38) Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM) [serial online]. 2016. Available at: <http://www.jddm.jp/data/index-2016.html>. Accessed September 19 2017.
- 39) アレックス F. ロッシュ, ステイブン B, ハイムズフィールド, テイモシイ G.

- ローマン編著. 身体組成研究の基礎と応用. pp.91-105, 大修館書店, 東京, 2001.
- 40) Tanimoto Y, Watanabe M, Kono R, Hirota C, Takasaki K, Kono K, Aging changes in muscle mass of Japanese. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 47:52—57, 2010.
- 41) 日本糖尿病学会編著. 糖尿病診療ガイドライ. pp.307-308, 南江堂, 東京, 2016.
- 42) Kataoka H, Tanaka S, Miyazaki S, Ishikawa A, Kitayama N, Murao S: Muscle Mass and Glycemic Control in Men with Type2 Diabetic Patients. *Rigakuryoho kagaku* , 27(3): 329-334, 2012.
- 43) Anthony JC, Yoshizawa F, Anthony TG, Vary TC, Jefferson LS, Kimball SR: Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr*, 130(10): 2413-9, 2000.
- 44) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC: Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al: Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*, 291(16): 1999-2006, 2004.
- 45) Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, et al: Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults -The PROVIDE study. *Clin Nutr*, pii: S0261-5614(17)30010-9, 2017.
- 46) Salles J, Chanet A, Giraudet C, Patrac V, Pierre P, Jourdan M, et al: 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> enhances the stimulating effect of leucine and insulin on

- protein synthesis rate through Akt/PKB and mTOR mediated pathways in murine C2C12 skeletal myotubes. *Mol Nutr Food Res*, 57(12): 2137-46, 2013.
- 47) Jenkins DJ, Wolever TM, Leeds AR, Gassull MA, Haisman P, Dilawari J, et al: Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. *Br Med J*, 27(1):1392-4, 1978.
- 48) Jin QR, Bando Y, Miyawaki K, Shikama Y, Kosugi C, Aki N, et al: Correlation of fibroblast growth factor 21 serum levels with metabolic parameters in Japanese subjects. *J Med Invest*, 61(1-2):28-34, 2014.
- 49) Gälman C, Lundåsen T, Kharitononkov A, Bina HA, Eriksson M, Hafström I, et al: The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARalpha activation in man. *Cell Metab*, 8(2):169-74, 2008
- 50) Tan BK, Hallschmid M, Adya R, Kern W, Lehnert H, Randeve HS. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) in human cerebrospinal fluid: relationship with plasma FGF21 and body adiposity. *Diabetes*, 60:2758–2762, 2011.
- 51) Olszanecka-Glinianowicz M, Madej P, Wdowczyk M, Owczarek A, Chudek J. Circulating FGF21 levels are related to nutritional status and metabolic but not hormonal disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 172:173–179, 2015.
- 52) Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitononkov A, Flier JS, et al.

Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*, 59:2781–2789, 2010.

53) Fazeli PK, Lun M, Kim SM, Bredella MA, Wright S, Zhang Y, et al. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. *J Clin Invest*, 125(12):4601-11, 2015.

54) Larson KR, Russo KA, Fang Y, Mohajerani N, Goodson ML, Ryan KK: Sex Differences in the Hormonal and Metabolic Response to Dietary Protein Dilution. *Endocrinology*, 158(10):3477-3487, 2017.

## Abstract

Research for new evaluation indicator in medical treatment of type 2 diabetic patients

– Investigation about muscle mass and Fibroblast growth factor 21(FGF21) –

Ryo Shimizu

Hirosaki University Graduate School of Health Sciences

Division of Bioscience and Laboratory Medicine

Sarcopenia, a condition of abnormally low skeletal muscle mass and function, is associated with several problems observed with T2DM treatment such as diet and exercise. Though obesity is an important target to treatment for T2DM, the excessive dietary restrictions bring sarcopenia. In this study, we endeavored to establish a preferred indicator for sarcopenia by comparing three muscle indices – the appendicular skeletal mass index (ASMI, appendicular skeletal muscle mass/height<sup>2</sup>), the skeletal mass ratio (SMR, skeletal muscle mass/weight) and the appendicular skeletal mass ratio (ASMR, appendicular skeletal muscle mass/weight) for obese patients with T2DM. Forty two patients with T2DM aged 43-84 were recruited for body composition assessment using bioelectric impedance analysis (BIA, InBody 770, Japan) with segmental measures during annual regular examination and nutritional assessment for diabetes. After a year follow-up,  $\Delta$ HbA1c was associated with  $\Delta$ SMR in total patients ( $p = .002$ ) and in patients treated with insulin ( $p = .007$ ), in patients treated without insulin ( $p = .015$ ) in multiple regression analysis but not with  $\Delta$ ASMI or with  $\Delta$ ASMR. Higher intakes of animal-protein foods and Vitamin D were associated with higher  $\Delta$ SMR in total patients ( $p = .012$ ) in single correlation analysis. The beneficial effects of animal-protein foods were only evident in patients treated without insulin ( $p = .018$ ) in multiple regression analysis.  $\Delta$ Fibroblast growth factor 21 (FGF21), a potent endocrine regulator with physiological effects on glucose and lipid metabolism, was associated with  $\Delta$ SMR and



$\Delta$ ASMR, but not with  $\Delta$ ASMI in male patients. These studies demonstrate that compared with ASMI an ASMR, SMR is a preferred index of the estimate of skeletal muscle in obese patients with T2DM. Furthermore, using SMR, the effects of interaction between diabetes and nutrients intakes in the pathogenesis of sarcopenia deserve more specific studies.