

高齢糖尿病患者におけるサルコペニア肥満と左室拡張障害との関連性

井田 諭 村田 和也 今高加奈子 金児竜太郎 藤原 僚子 高橋 宏佳

要約

目的：高齢糖尿病患者における肥満、サルコペニア、及びサルコペニア肥満と左室拡張障害(Left ventricular diastolic dysfunction: LVDD)との関連性を検討すること。**方法：**対象は伊勢赤十字病院、外来通院中の65歳以上の糖尿病患者とした。LVDDの評価には、左室拡張早期流入速度(E)を拡張早期僧房弁輪部移動速度(E')で除した値(E/E')を用いた。サルコペニアの評価には、自己記入式質問紙であるSARC-F日本語版(SARC-F-J)を用いた。肥満の定義はbody mass indexが25以上とした。多重ロジスティック回帰分析を用い、サルコペニア、肥満、及びサルコペニア肥満のLVDDに関するオッズ比を算出した。**結果：**291例(男性157例、女性134例)が本研究の解析対象となった。男性における、サルコペニア単独、肥満単独、及びサルコペニア肥満のLVDDに関する調整後オッズ比はそれぞれ、0.82(95% confidence interval (CI), 0.20 to 3.27, P=0.784), 1.92(95% CI, 0.69 to 5.32, P=0.207), 6.41(95% CI, 1.43 to 28.53, P=0.015)であった。一方、女性においては、サルコペニア単独、肥満単独、及びサルコペニア肥満のLVDDに関する調整後オッズ比はそれぞれ、1.31(95% CI, 0.31 to 5.51, 0.708), 1.41(95% CI, 0.45 to 4.37, P=0.551), 3.18(95% CI, 0.93 to 10.9, P=0.064)であった。**結論：**男性高齢糖尿病患者において、サルコペニア肥満はLVDDと有意に関連していた。

Key words

サルコペニア, 左室拡張障害, 糖尿病, 心臓超音波検査, 肥満

(日老医誌 2019; 56: 290-300)

緒言

左室拡張障害(Left ventricular diastolic dysfunction: LVDD)は心筋の線維化、肥大などにより弛緩障害が生じ、進行した場合に左室拡張期圧、左房圧の上昇により心不全症状を呈しうる病態である¹⁾。LVDDは心不全発症と関連し、左室収縮不全と同程度に予後が悪いとされている²⁾。糖尿病有病、あるいは加齢によりLVDDの頻度は上昇するとされ、中高年の糖尿病患者におけるLVDDの頻度は20~41%程度と報告されている³⁾⁴⁾。加齢性変化に加え、慢性的な高血糖による微小血管障害、自律神経障害、炎症・酸化ストレス、インスリン抵抗性などがLVDD発症に関わっていると考えられている⁵⁾⁶⁾。よって高齢糖尿病患者においてLVDDは臨床上重要な

課題であると考えられる。

LVDDを惹起する因子としては上述の糖尿病や加齢の他に、高血圧、脂質異常症、喫煙、睡眠障害、冠動脈疾患などが同定されている⁷⁾。さらに近年の報告において、肥満⁸⁾、あるいはサルコペニア⁹⁾がLVDDに関連するとの報告がなされている。サルコペニアは、加齢あるいは慢性疾患により筋量、筋力、及び身体機能の低下をきたした病態であり、日常生活動作(ADL)低下、Quality of life(QOL)低下、及び死亡との関連性が示されている¹⁰⁾。糖尿病患者は非糖尿病患者と比してサルコペニアの合併割合が高いことが明らかとなっており¹¹⁾、高齢糖尿病患者におけるサルコペニア合併への注意喚起が重要視されている。ただしサルコペニアの診断は上述の如く診断が煩雑であり、日常診療においてすべての患者に対

伊勢赤十字病院糖尿病・代謝内科

連絡責任者: 井田 諭 伊勢赤十字病院糖尿病・代謝内科 [〒516-8512 三重県伊勢市船江一丁目471番2]

e-mail: bboy98762006@yahoo.co.jp

受付日: 2019. 1. 30, 採用日: 2019. 3. 18

doi: 10.3143/geriatrics.56.290

して行う事は困難な場合が多いと思われる。Malmstrom と Morley らは、高齢者に対するサルコペニアの簡易スクリーニングツールである SARC-F を作成し、その妥当性を検証した¹²⁾。近年我々は高齢糖尿病患者を対象とし、SARC-F 日本語版 (SARC-F-J) を作成した¹³⁾。EWGSOP のサルコペニアの定義を reference にした場合の感度は男女それぞれ 14.6%, 33.3%, 特異度は男女それぞれ 85.8%, 72.4% であった。2018 年には新しいサルコペニア診断基準が作成され、サルコペニアのスクリーニングに SARC-F が推奨されることとなった¹⁴⁾。

地域在住者¹⁵⁾、あるいは検診受診者⁹⁾、を対象とした研究で、肥満及びサルコペニアと LVDD との関連性に関する報告がなされている。しかしながら、高齢糖尿病患者における肥満及びサルコペニアと LVDD との関連性に関する検討はこれまでなされていない。さらにサルコペニアに肥満が合併した、いわゆるサルコペニア肥満は、肥満、サルコペニアを単独で有する場合よりも ADL 低下、QOL 低下、及び死亡など様々な poor outcome と関連することが報告されている¹⁶⁾。本研究の目的は、サルコペニアを SARC-F-J を用いて評価し、高齢糖尿病患者における肥満、サルコペニア、及びサルコペニア肥満と LVDD との関連性を横断的に検討することである。

方 法

1. 対象

本研究は、三重県伊勢市にある伊勢赤十字病院外来通院中の糖尿病患者を対象にした横断研究である。本研究は該当患者への書類での同意、及び伊勢赤十字病院医の倫理委員会の承認を得た。適格基準は、2015 年 12 月～2017 年 11 月に当院外来受診した 65 歳以上の糖尿病患者とした。除外基準は、冠動脈疾患、心不全、心房細動、アルコール中毒症、重症精神疾患、悪性腫瘍の診断歴がある者、Ejection fraction (EF) <50% の者、両側の膝関節または両側の股関節の人工関節置換術を施行されている者、在宅酸素療法を導入されている者、及び自力で調査に協力していただくことができない者とした³⁾⁹⁾¹⁵⁾。

2. 評価項目

心臓超音波検査による左室拡張能の評価

心臓超音波検査は、IE33 (Phillips, Netherlands) を用いて行った。傍胸骨長軸像で左房拡張末期径、左室拡張末期径、左室収縮末期径を評価し、Teichholz 法を用いて左室駆出率 (LVEF) を算出した¹⁷⁾。左室心筋重量係数 (LVMI) については、Devereux formula から算出した左室心筋重量を体表面積で除した値から算出した¹⁸⁾。左室流入血流速波形で拡張早期流入血流速度 (E 波)、及び心房収縮期血流速度 (A 波) を評価し、それらの比である E/A を算出した。組織ドプラ法による拡張早期の中隔側最大僧帽弁輪移動速度 (E' 波) を評価し、E 波を E' 波で除した値 (E/E') を算出した。E/E' は左室流入圧のサロゲートマーカーと考えられており、本研究では E/E' ≥ 15 の場合に LVDD ありとした³⁾。

張末期径、左室収縮末期径を評価し、Teichholz 法を用いて左室駆出率 (LVEF) を算出した¹⁷⁾。左室心筋重量係数 (LVMI) については、Devereux formula から算出した左室心筋重量を体表面積で除した値から算出した¹⁸⁾。左室流入血流速波形で拡張早期流入血流速度 (E 波)、及び心房収縮期血流速度 (A 波) を評価し、それらの比である E/A を算出した。組織ドプラ法による拡張早期の中隔側最大僧帽弁輪移動速度 (E' 波) を評価し、E 波を E' 波で除した値 (E/E') を算出した。E/E' は左室流入圧のサロゲートマーカーと考えられており、本研究では E/E' ≥ 15 の場合に LVDD ありとした³⁾。

サルコペニア及び肥満の評価

サルコペニアの評価には 5 項目からなる自己記入式質問紙である SARC-F-J を用いた¹³⁾。項目は、筋力、部屋の中の移動、立ち上がり、階段のぼり、転倒に関する項目からなる。回答は、「まったく問題ない」、「いくらか問題である」、「非常に問題である、あるいはできない」の 3 段階 (ただし falls に関する回答は、まったくない、1～3 回、4 回以上、の 3 段階) であり、それぞれ 0, 1, 2 点が配分される。合計点は 0 点から 10 点であり、4 点以上の場合にサルコペニアありとする (資料 1 参照)。肥満の定義には body mass index (BMI) (体重 (kg) / 身長 (m²)) が 25 以上の場合とした。

その他の変数の測定

年齢、性別、喫煙習慣、アルコール摂取習慣、糖尿病の成因分類 (1 型, 2 型, その他)、糖尿病罹病期間、Hemoglobin A1c (HbA1c)、高血圧、脂質異常症、インスリン抵抗性、糖尿病網膜症、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、脳血管疾患、使用薬剤、睡眠障害、うつ病、認知機能、について記載することとした。糖尿病の成因分類は、日本糖尿病学会の診断基準を元に¹⁹⁾、1 型, 2 型, 及びその他、に分類した。血清脂質は標準的酵素法、血漿グルコース濃度はグルコース酸化酵素法を用いて測定した。HbA1c は高圧液体クロマトグラフィーを用い、National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) で記載することとした。収縮期及び拡張期血圧は診察室で測定し、収縮期血圧 ≥ 140 mmHg、拡張期血圧 ≥ 90 mmHg、降圧薬の内服あり、のいずれかを満たす場合に高血圧ありとした。脂質に関しては、triglycerides (TG) ≥ 150 mg/dl, high-density lipoprotein-cholesterol (HDL) < 40 mg/dl, low-density lipoprotein-cholesterol (LDL) ≥ 120 mg/dl (ただし、冠動脈疾

以下の①～⑤の質問について、1)～3)のいずれかに○をつけてお答えください。

① 4.5 kgの荷物（2 リットルのペットボトル 2 本、あるいは市販のお米など）
を持ち運びするのはどれくらい困難ですか？

1) 困難ではない	2) いくらか困難である	3) 非常に困難、あるいはできない
-----------	--------------	-------------------

② 部屋の中を移動するのはどれくらい困難ですか？

1) 困難ではない	2) いくらか困難である	3) 非常に困難、あるいはできない
-----------	--------------	-------------------

③ 椅子やベッドから立ち上がるのはどれくらい困難ですか？

1) 困難ではない	2) いくらか困難である	3) 非常に困難、あるいはできない
-----------	--------------	-------------------

④ 階段を 10 段のぼるのはどれくらい困難ですか？

1) 困難ではない	2) いくらか困難である	3) 非常に困難、あるいはできない
-----------	--------------	-------------------

⑤ 過去 1 年間で何回転倒しましたか？

1) 0 回	2) 1～3 回	3) 4 回以上
--------	----------	----------

資料 1 SARC-F 日本語版

患がある場合には $\text{LDLC} \geq 100 \text{ mg/dl}$ ）、脂質降下薬の内服あり、のいずれかを満たす場合に、脂質異常症ありとした。またインスリン抵抗性の指標として、 $\text{TG}/\text{HDL-C}$ 比を用いることとした²⁰⁾。糖尿病網膜症の有無は眼科医によって診断されたものとした。糖尿病神経障害の有無は、アキレス腱反射の低下、外果における振動覚の低下、または神経伝導検査の異常のいずれかを認める場合に神経障害ありとした。うつの測定には、Muramatsu らにより開発され妥当性が検証されている 9 項目からなる Patient Health Questionnaire 9 日本語版 (J-PHQ-9) を用いた²¹⁾。過去 2 週間の症状について 4 件法（ほとんど毎日：3 点、半分以上：2 点、数日：1 点、全くない：0 点）の尺度である。合計点は 0 点から 27 点となり、得

点が高いほど抑うつが強いのことを表す。本研究では J-PHQ-9 が 10 点以上の場合をうつありとした。認知機能の測定には、Hanyu らにより開発され妥当性が検証されている自己記入式の認知機能評価ツールである Test Your Memory 日本語版 (TYM-J) を用いた²²⁾。見当識 10 点、文章コピー 2 点、知識 3 点、計算 4 点、語流暢性 4 点、類似 4 点、呼称 5 点、視空間/構成 2 課題 7 点、文章想起 6 点、手助け 5 点からなる。合計点は 0 点から 50 点となり、得点が高いほど認知機能が低いことを表す。この報告に基づき、TYM-J 合計点が 42 点以下を認知機能低下ありとした²²⁾。睡眠障害の測定には、Pittsburgh Sleep Quality Index 日本語版 (PSQI-J) を用いた²³⁾。PSQI-J は睡眠障害の評価として広く使用さ

れている自記式の質問紙であり、睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効率、睡眠困難、睡眠薬の使用、日中覚醒困難の7要素から構成される。各要素に0点から3点までの点数を与え、合計は0点から21点であり、点数が高いほど睡眠の質が悪いと評価する。信頼性、妥当性の高い尺度であり、睡眠の質的・量的情報が得られ、個体間や群間での比較が可能な尺度とされる。なお、本研究では合計点が5.5点以上の場合に睡眠障害ありとした²³⁾。

3. 統計解析

対象者の患者背景を男女別に、非サルコペニア/非肥満群、サルコペニア群、肥満群、サルコペニア肥満群に分けて記載することとした。連続変数は分散分析法（多重比較はbonferroni法）を用いて、二値変数は χ^2 乗検定を用いて群間比較を行った。従属変数をLVDD、説明変数をサルコペニア、肥満、及びサルコペニア肥満としたロジスティック回帰分析を用いて、LVDDに関する調整前と調整後オッズ比を算出した。調整すべき変数は先行研究を参考に⁹⁾¹⁵⁾、かつ臨床的に判断の上、年齢、糖尿病罹病期間、喫煙習慣、アルコール摂取習慣、並存疾患数（高血圧、脂質異常症、糖尿病網膜症、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、脳血管疾患）、うつ、睡眠障害、認知機能低下、利尿剤、糖尿病薬剤とした。さらに本研究の対象者は高齢者であり、自記式質問紙への回答の妥当性が懸念されたため、認知機能低下が疑われるもの（TYM-J 合計点 ≤ 42 点）を除外した上で、上記と同様の解析を感度解析として行うこととした。有意水準（両側）は0.05未満とし、解析にはSTATA version 12.0（Stata Corporation LP, College Station, TX）を使用した。

結 果

適格基準を満たした308例が本研究に組み入れられた。そのうちデータ欠損があった15例を除外した残りの291例（男性157例、女性134例）を本研究の解析対象集団とした。サルコペニアの割合は、27.3%（男性：22.9%、女性：32.0%）、肥満の割合は、43.3%（男性：40.7%、女性：45.5%）であった。LVDDの有病割合は29.3%（男性：24.8%、女性：35.0%）であった。

解析対象集団の患者背景を表1に示す。男性において、

非サルコペニア/非肥満群と比して、サルコペニア単独群では脳血管疾患（9.7% vs. 33.3%）、肥満単独群では経口糖尿病薬の使用頻度（70.8% vs. 83.6%）、サルコペニア肥満群ではTG/HDL-C比が高かった（2.6 vs. 5.9）。女性においては、非サルコペニア/非肥満群と比して、サルコペニア単独群では糖尿病罹病期間（17.1 years vs. 24.9 years）や睡眠障害（62.2% vs. 95%）、サルコペニア肥満群ではTG/HDL-C比が高かった（2 vs. 3.5）。男女別のEchocardiography及びtissue Doppler imagingの結果を表2に示す。E波及びE'は男女いずれにおいても群間差は認めなかった。一方、E/E'は男女いずれにおいても非サルコペニア/非肥満群と比してサルコペニア肥満群では有意に高値であった（男性：11.7 vs. 15.6, 女性：14 vs. 16.4）。

ロジスティック回帰分析の結果を表3に示す。男性における、サルコペニア単独、肥満単独、及びサルコペニア肥満のLVDDに関する調整後オッズ比はそれぞれ、0.82(95% confidence interval(CI), 0.20 to 3.27, P=0.784), 1.92(95% CI, 0.69 to 5.32, P=0.207), 6.41(95% CI, 1.43 to 28.53, P=0.015)であった。一方、女性においては、サルコペニア単独、肥満単独、及びサルコペニア肥満のLVDDに関する調整後オッズ比はそれぞれ、1.31(95% CI, 0.31 to 5.51, 0.708), 1.41(95% CI, 0.45 to 4.37, P=0.551), 3.18(95% CI, 0.93 to 10.9, P=0.064)であった。感度解析の結果を表4に示す。男女いずれにおいてもサルコペニア単独、肥満単独、及びサルコペニア肥満はLVDDと関連性はみられなかった。

考 察

本研究において、高齢糖尿病患者における肥満、サルコペニア、及びサルコペニア肥満とLVDDとの関連性を検討した結果、男性においてサルコペニア肥満はLVDDと有意な関連性を認めた。

中高年糖尿病患者を対象とした先行研究では³⁾⁴⁾、LVDDの頻度は20~41%程度と報告されており、LVDDのリスクとして、加齢、糖尿病、喫煙、高血圧、冠動脈疾患、睡眠障害などが挙げられる⁷⁾。本研究では、LVDDの頻度は29.3%（男性：24.8%、女性：35.0%）であり、先行研究とほぼ同程度の頻度であった³⁾⁴⁾。対象者の年齢、糖尿病罹病期間、及び並存症の違いなどがLVDDの頻度の違いにつながっていると推察された。

表1 対象者の背景ならびに各種測定結果

	非サルコペニア/ 非肥満	サルコペニア単独	肥満単独	サルコペニア肥満
男性	<i>n</i> = 72 (45.8%)	<i>n</i> = 21 (13.3%)	<i>n</i> = 49 (31.2%)	<i>n</i> = 15 (9.5%)
年齢 (歳)	71.8 (5)	71.9 (5.7)	69.9 (5.5)	71.6 (6.1)
BMI (kg/m ²)	22.1 (2.2) ^d	21.1 (2.1) ^d	28.1 (2.6) ^{a, b}	28.8 (5.1) ^{a, b}
1 型 DM/2 型 DM/その他, %	5.5/94.5/0	9.5/90.5/0	0/100/0	0/100/0
HbA1c (%)	7.3 (1.2)	7.0 (0.9)	7.4 (0.9)	7.6 (1.4)
糖尿病罹病期間 (年)	19.5 (12.8)	19.4 (11.8)	16.7 (8.5)	21.8 (9.5)
アルコール摂取習慣, %	27.7	14.2	20.8	28.5
喫煙習慣, %	26.3	19	26.5	46.6
高血圧, %	79.1	76.1	85.7	93.3
収縮期血圧 (mmHg)	133.8 (15.8)	137.4 (19)	137.5 (17.7)	140.9 (16.3)
拡張期血圧 (mmHg)	75 (9.6)	72.8 (11.8)	72.2 (10.2)	73.2 (14.3)
脂質異常症, %	72.2	66.6	71.4	80
LDL-C (mg/dL)	99.5 (28.2)	84.9 (32.2)	97.7 (23.6)	93 (24.6)
HDL-C (mg/dL)	51.7 (12.9) ^d	50.1 (17.3)	46.1 (12)	41.5 (9.9) ^a
TG (mg/dL)	122.4 (58.4) ^d	144.2 (95.4)	150.7 (80.4)	184.6 (122.8) ^a
TG/HDL-C 比	2.6 (1.7) ^d	3.1 (2.3)	3.4 (2.4)	5.9 (8.6) ^a
糖尿病網膜症, %	40.2	38	42.8	53.3
糖尿病神経障害, %	75.0	61.9	67.3	73.3
糖尿病腎症, %	48.6	66.6	69.3	73.3
脳卒中, %	9.7 ^b	33.3 ^{a, c}	4.0 ^b	6.6
うつ, %	48.6	71.4	55.1	33.3
認知機能障害, %	15.2	28.5	12.2	20
睡眠障害, %	69.4	71.4	63.2	80
糖尿病薬剤				
経口血糖降下薬, %	70.8	52.3 ^c	83.6 ^b	80
GLP-1 製剤, %	5.5	9.5	16.3	21.4
インスリン製剤, %	65.2	76.1	63.2	78.5
β 遮断薬, %	7.8	6.6	6.7	30
ACE 阻害薬/ARB, %	52.1	36.3	68.9	61.5
利尿剤, %	21.7	36.3	10.3 ^d	53.6 ^c
Ca ブロッカー, %	21.7 ^c	27.2	51.7 ^a	46.1
スタチン, %	46.9	45.4	53.3	42.8
女性	<i>n</i> = 53 (39.5%)	<i>n</i> = 20 (14.9%)	<i>n</i> = 38 (28.3%)	<i>n</i> = 23 (17.1%)
年齢 (歳)	71.6 (5.9) ^b	75.6 (5.2) ^{a, c}	70.4 (4.1) ^b	72.6 (7)
BMI (kg/m ²)	21.2 (2.1) ^{c, d}	22 (2.6) ^{c, d}	28.4 (2.9) ^{a, b}	28.6 (2.3) ^{a, b}
1 型 DM/2 型 DM/その他, %	13.7/86.3/0	10/85/5	2.6/97.4/0	4.3/95.7/0
HbA1c (%)	7.4 (0.9)	6.8 (1) ^d	7.4 (0.9)	7.9 (1) ^b
糖尿病罹病期間 (年)	17.1 (9.9) ^b	24.9 (10.8) ^a	18.8 (9.7)	19.9 (10.8)
アルコール摂取習慣, %	9.6	10	5.4	8.6
喫煙習慣, %	5.6	15	0	8.6
高血圧, %	64.7	65	78.9	82.6
収縮期血圧 (mmHg)	134.8 (18.3)	133 (17.5)	137.3 (17.1)	131.6 (16.2)
拡張期血圧 (mmHg)	68.9 (11.4)	62.8 (11.4) ^d	71.1 (10.7)	74.3 (11.5) ^b
脂質異常症, %	76.4	73.6	78.9	86.3
LDL-C (mg/dL)	111.1 (31)	89.3 (25)	105.8 (28.4)	89.6 (21.7)
HDL-C (mg/dL)	62.2 (13.5) ^d	62.4 (18.6)	55.2 (15.1)	51.2 (10.6) ^a
TG (mg/dL)	117.9 (50) ^d	113.2 (62.8) ^d	137.9 (48)	175 (62.2) ^{a, b}
TG/HDL-C 比	2 (1.1) ^d	2.2 (1.7)	2.7 (1.4)	3.5 (1.4) ^a
糖尿病網膜症, %	39.6	50	52.6	39.1
糖尿病神経障害, %	71.6	85	76.3	65.2

表 1 つづき

	非サルコペニア/ 非肥満	サルコペニア単独	肥満単独	サルコペニア肥満
糖尿病腎症, %	41.5	50	47.3	60.8
脳卒中, %	5.6	20 ^{c, d}	0 ^b	0 ^b
うつ, %	43.3	55	52.6	52.1
認知機能障害, %	18.8	35	7.8	21.7
睡眠障害, %	62.2 ^b	95 ^a	76.3	86.9
糖尿病薬剤				
経口血糖降下薬, %	74.5	70	86.8	86.9
GLP-1 製剤, %	13.7	0	21	26
インスリン製剤, %	68.6	75	71	95.6
β遮断薬, %	1.8 ^d	5 ^d	5.2 ^d	26 ^{a, b, c}
ACE 阻害薬/ARB, %	53.5	46.1	66.6	53.3
利尿剤, %	17.8	23	25	33.3
Ca ブロッカー, %	46.4	30.7	50	60
スタチン, %	60.7	61.5	58.3	80.5

BMI, body mass index ; T1DM/T2DM, type 1/type 2 diabetes mellitus ; HbA1c, hemoglobin A1c ; SBP, systolic blood pressure ; DBP, diastolic blood pressure ; TG, triglycerides ; LDLc, low-density lipoprotein-cholesterol ; HDLC, high-density lipoprotein-cholesterol ; GLP-1, glucagon-like peptide-1 ; P<0.05

^a Significantly different from non sarcopenia/non obesity.

^b Significantly different from sarcopenia alone.

^c Significantly different from obesity alone.

^d Significantly different from sarcopenic obesity.

高齢糖尿病患者における SARC-F を用いたサルコペニアに関する報告は、我々が以前報告したもの以外は見られなかった¹³⁾。我々の先行研究において、高齢糖尿病患者を対象とした SARC-F-J を用いたサルコペニアの頻度は、男性 14.2%, 女性 28.3% であった¹³⁾。一方、高齢者糖尿病患者における、骨格筋量低下のみで定義したサルコペニアの有病割合は、男性で 19%, 女性で 27% との報告がなされている¹¹⁾。さらに高齢糖尿病患者を対象とした別の報告では、骨格筋量低下に加えて握力低下あるいは身体機能低下で定義したサルコペニア基準 (Asian working group for sarcopenia (AWGS)) を用いた場合のサルコペニアの頻度は 14.8% であった²⁴⁾。対象者の患者特性、あるいはサルコペニアの評価方法の違いが頻度の違いにつながるため、結果の解釈には注意が必要と思われた。

地域住民および糖尿病患者を対象とした先行研究において、肥満が LVDD と関連するとの報告がいくつかなされている⁸⁾。一方、サルコペニアと LVDD との関連性に関する報告は少ないものの、検診受診者を対象とした検討において、骨格筋量と LVDD には負の相関があったとの報告がある⁸⁾。これらの先行研究とは異なり、本

研究では男性においてサルコペニア単独、及び肥満単独は LVDD と関連は見られず、サルコペニア肥満のみが LVDD と関連を認めた。Park らは¹⁵⁾、地域住民を対象とし、肥満、及びサルコペニアと LVDD との関連性について検討した。その結果、サルコペニア単独群あるいは肥満単独群と比して、サルコペニアと肥満合併群での LVDD の頻度が顕著であったとしている。その他にも、サルコペニア肥満が心血管疾患、及び死亡リスク上昇と密接に関連するとの報告がなされている¹⁶⁾¹⁹⁾。サルコペニア及び肥満は共に高血圧や脂質異常を惹起するのみならず、炎症、酸化ストレス、インスリン抵抗性などの惹起にもつながる⁵⁾⁶⁾。サルコペニアと肥満は互いを促進させる関係にもあり、相乗的に炎症やインスリン抵抗性などを増大させる⁵⁾。先述の如く、高血圧などの冠動脈疾患リスク、炎症、及びインスリン抵抗性、心筋リモデリングなどは LVDD に密接に関連すると考えられており⁵⁾、サルコペニア肥満と LVDD との関連性をつなぐ機序として考えられる。本研究においても、男性において、サルコペニア肥満群は非サルコペニア/非肥満群と比して、高血圧あるいはインスリン抵抗性のサロゲートマーカである TG/HDLC 比が高い傾向であった。よって、

表2 対象者の心臓超音波検査

	非サルコペニア/ 非肥満	サルコペニア単独	肥満単独	サルコペニア肥満
男性	<i>n</i> = 72 (45.8%)	<i>n</i> = 21 (13.3%)	<i>n</i> = 49 (31.2%)	<i>n</i> = 15 (9.5%)
心拍数 (bpm)	55.7 (29.7)	58.9 (31)	61.3 (30.4)	55.6 (32.5)
左室駆出率 (%)	68 (5.5)	67 (5.1)	67.5 (6)	70 (6.7)
左室心筋重量係数 (g/BSA, g/m ²)	108.7 (21.7)	116.6 (28.2)	116 (22.6)	110.8 (18.7)
拡張早期流入血流速度 (E 波) (cm/s)	71.3 (20.9) ^d	73.8 (15.3)	70.2 (17.1)	88.8 (25.6) ^a
心房収縮期血流速度 (A 波) (cm/s)	82 (31.1)	85.9 (34.7)	85 (27.8)	97.8 (37.1)
E/A	0.7 (0.3)	0.7 (0.2)	0.7 (0.2)	0.7 (0.3)
中隔側最大僧帽弁輪移動速度 (E' 波) (cm/s)	6.3 (1.5)	6.1 (1.4)	5.9 (1.7)	6.3 (1.9)
E/E'	11.7 (3.7) ^d	12.3 (2.8)	12.4 (3.8)	15.6 (7.3) ^a
LVDD, %	18.0 ^d	19.0	28.5	53.3 ^a
女性	<i>n</i> = 53 (39.5%)	<i>n</i> = 20 (14.9%)	<i>n</i> = 38 (28.3%)	<i>n</i> = 23 (17.1%)
心拍数 (bpm)	54.3 (34.6)	70.3 (20.3)	55.4 (33.4)	73 (12.4)
左室駆出率 (%)	71.3 (4) ^d	71.2 (3.8) ^d	71.4 (3.2) ^d	67.3 (5.1) ^{a, b, c}
左室心筋重量係数 (g/BSA, g/m ²)	98.5 (13.5)	107.7 (24)	108.1 (20.6)	109.9 (17.6)
拡張早期流入血流速度 (E 波) (cm/s)	76.9 (17.9)	79.7 (23.9)	70.6 (15.2)	82.5 (18.2)
心房収縮期血流速度 (A 波) (cm/s)	100.2 (22.2)	102 (15.9)	92.9 (27.5)	91.9 (35.7)
E/A	0.7 (0.1)	0.7 (0.2)	0.7 (0.2)	0.7 (0.3)
中隔側最大僧帽弁輪移動速度 (E' 波) (cm/s)	5.7 (1.1)	6.3 (1.5)	5.5 (1.3)	5.4 (1.9)
E/E'	14 (4.9)	13.4 (5.1)	13.3 (4.1)	16.4 (5.8)
LVDD, %	26.4 ^d	40.0	31.5	56.5 ^a

LVDD, left ventricular diastolic dysfunction

^a Significantly different from non sarcopenia/non obesity.^b Significantly different from sarcopenia alone.^c Significantly different from obesity alone.^d Significantly different from sarcopenic obesity.

本研究においてもサルコペニア肥満とLVDDとの関連性にはこれら因子が関与した可能性が推察された。一方、本研究では女性においては有意な関連性がみられなかった。骨格筋量の経年的変化、あるいはLVDDへの影響因子には性差がある可能性が指摘されている²⁵⁾²⁶⁾。また本研究では男性と比して、女性のサンプル数が少なかったことも女性において関連性がみられなかった理由に関与した可能性もある。サルコペニア、肥満、及びサルコペニア肥満とLVDDの関連性に関する性差に関して、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

本研究は高齢者糖尿病患者を対象として、サルコペニア、肥満、及びサルコペニア肥満とLVDDとの関連性を検討した初めての検討である。先行研究では調整されていない睡眠障害、うつといった交絡因子と考えられる項目も多変量解析で調整した点も本研究の強みである。ただし、認知機能低下者を除外した感度解析では男女ともに有意な関連性は見られなかった。これにはサンプル

サイズが小さくなったことが影響した可能性があるものの、認知機能がサルコペニア、肥満、及びサルコペニア肥満とLVDDとの関連性にどのように影響するかの検討が今後必要であると思われた。本研究から得られる臨床的な知見としては、男性高齢糖尿病患者においてSARC-F-J及びBMIといった簡便な評価法からサルコペニア肥満とされた患者では、LVDDに関する注意喚起を行うことで、LVDDの早期発見の一助になりうる可能性を示唆する点であると考えられる。日常診療において高齢糖尿病患者におけるLVDDが見逃されている場合が多いと考えられており²⁷⁾、このことがLVDD増悪に伴う心不全発症を回避するための介入のタイミングを逃している可能性がある。LVDDに対する治療法は依然確立されていないものの、栄養²⁸⁾、運動²⁹⁾などの介入による運動耐容量あるいはLVDD改善の可能性が報告されている。今後、男性高齢糖尿病患者におけるサルコペニア肥満患者に対する治療介入が、LVDDの改

表3 従属変数を左室拡張障害, 説明変数をサルコペニア, 肥満, サルコペニア肥満および調整変数としたロジスティック回帰分析

	Unadjusted OR (95% CI)	<i>p</i>	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i>
男性				
年齢 (1歳増加あたり)	—	—	1.10 (1.01 to 1.19)	0.025*
糖尿病罹病期間 (1年増加あたり)	—	—	0.98 (0.94 to 1.02)	0.374
喫煙習慣 (有り:1/無し:0)	—	—	0.88 (0.32 to 2.41)	0.810
アルコール摂取習慣 (有り:1/無し:0)	—	—	0.56 (0.17 to 1.83)	0.339
高血圧 (有り:1/無し:0)	—	—	0.54 (0.16 to 1.82)	0.324
並存症の数 (1増加あたり)	—	—	1.09 (0.71 to 1.67)	0.666
睡眠障害 (有り:1/無し:0)	—	—	0.75 (0.29 to 1.92)	0.557
うつ (有り:1/無し:0)	—	—	1.23 (0.48 to 3.12)	0.654
認知機能低下 (有り:1/無し:0)	—	—	1.43 (0.51 to 4.06)	0.491
利尿剤の使用 (有り:1/無し:0)	—	—	2.84 (1.19 to 6.8)	0.019*
糖尿病薬剤の使用 (有り:1/無し:0)	—	—	1.47 (0.5 to 4.31)	0.483
非サルコペニア/非肥満	Ref	Ref	Ref	Ref
サルコペニア単独	1.06 (0.30 to 3.7)	0.918	0.82 (0.2 to 3.27)	0.784
肥満単独	1.81 (0.76 to 4.3)	0.176	1.92 (0.69 to 5.32)	0.207
サルコペニア肥満	5.18 (1.59 to 16.85)	0.006*	6.41 (1.43 to 28.53)	0.015*
女性				
年齢 (1歳増加あたり)	—	—	1.07 (0.98 to 1.15)	0.093
糖尿病罹病期間 (1年増加あたり)	—	—	0.96 (0.91 to 1.01)	0.211
喫煙習慣 (有り:1/無し:0)	—	—	1.34 (0.18 to 9.69)	0.766
アルコール摂取習慣 (有り:1/無し:0)	—	—	1.40 (0.28 to 6.97)	0.680
高血圧 (有り:1/無し:0)	—	—	4.15 (1.15 to 14.87)	0.029*
並存症の数 (1増加あたり)	—	—	1.35 (0.87 to 2.09)	0.179
睡眠障害 (有り:1/無し:0)	—	—	1.59 (0.52 to 4.82)	0.409
うつ (有り:1/無し:0)	—	—	0.76 (0.29 to 2.03)	0.595
認知機能低下 (有り:1/無し:0)	—	—	1.33 (0.45 to 3.92)	0.601
利尿剤の使用 (有り:1/無し:0)	—	—	1.63 (0.63 to 4.17)	0.308
糖尿病薬剤の使用 (有り:1/無し:0)	—	—	0.92 (0.28 to 3)	0.895
非サルコペニア/非肥満	Ref	Ref	Ref	Ref
サルコペニア単独	1.85 (0.62 to 5.48)	0.263	1.31 (0.31 to 5.51)	0.708
肥満単独	1.28 (0.51 to 3.21)	0.591	1.41 (0.45 to 4.37)	0.551
サルコペニア肥満	3.62 (1.29 to 10.1)	0.014*	3.18 (0.93 to 10.9)	0.064

OR, odds ratio; CI, confidence interval; * $P < 0.05$

善あるいはLVDDの発症予防につながるかの検討が望まれる。

本研究にはいくつかの限界点がある。第一に、サルコペニアの評価として用いたSARC-F-Jのスクリーニング性能の問題点が挙げられる。SARC-F-Jは診断ツールではなくスクリーニングツールであり、サルコペニアとされた患者を確定診断のステップに進めることが本来望ま

れる。SARC-F-Jの評価にとどまったことによる、サルコペニア有病割合の妥当性に問題があった可能性がある。さらにSARC-F-Jの感度は低く、サルコペニアなし群に実際にはサルコペニアの患者が含まれている可能性がある。サルコペニアの割合が過小評価されている可能性も推察された。第二に、交絡因子の調整が不十分である可能性が挙げられる。本研究では評価されていない、

表4 従属変数を左室拡張障害, 説明変数をサルコペニア, 肥満, サルコペニア肥満および調整変数としたロジスティック回帰分析 (感度解析)

	Unadjusted OR (95% CI)	<i>p</i>	Adjusted OR (95% CI)	<i>p</i>
男性				
非サルコペニア/非肥満	Ref	Ref	Ref	Ref
サルコペニア単独	1.13 (0.27 to 4.71)	0.860	0.87 (0.17 to 4.25)	0.867
肥満単独	1.96 (0.78 to 4.95)	0.149	2.28 (0.74 to 6.99)	0.149
サルコペニア肥満	4.54 (1.23 to 16.78)	0.023*	5.71 (0.93 to 35)	0.060
女性				
非サルコペニア/非肥満	Ref	Ref	Ref	Ref
サルコペニア単独	1.81 (0.49 to 6.74)	0.371	1.98 (0.33 to 11.88)	0.452
肥満単独	1.33 (0.49 to 3.58)	0.569	1.25 (0.36 to 4.37)	0.719
サルコペニア肥満	4.57 (1.41 to 14.71)	0.011*	4.24 (0.95 to 18.97)	0.058

OR, odds ratio; CI, confidence interval; **P*<0.05

身体活動量, 栄養状態などが調整されていないことが結果に影響した可能性もあると思われた。第三に, サンプル数が少なかったことにより検出力が小さかった可能性がある。第四に, 本研究における LVDD の評価には, 中隔測の E'/E のみを用いた点が挙げられる。左室収縮能が保たれている場合, 心臓超音波検査の単独の指標により LVDD を評価することは難しい事が指摘されており³⁰⁾, 本研究結果の妥当性に影響した可能性がある。第五に, 本研究では糖尿病薬剤の使用有無を評価したものの, 薬剤別の使用状況については調査ができていない。個々の糖尿病薬剤の LVDD への影響を加味していないことが本研究の妥当性に影響した可能性がある。最後に本研究は横断研究であり, 因果関係に関する言及は困難である。高齢糖尿病患者を対象とし, SARC-F-J 及び肥満指標を用いたサルコペニア肥満と LVDD との関連性に関する縦断的な検討による因果関係の検証が今後必要であると思われた。

結 論

本研究では, 65 歳以上の高齢糖尿病患者を対象とし, 肥満, サルコペニア, 及びサルコペニア肥満と LVDD との関連性を検討した。その結果, 男性においてサルコペニア肥満は LVDD と有意な関連性を認めた。男性高齢糖尿病患者において, サルコペニア肥満の患者を診た際の LVDD に関する注意喚起が重要と思われた。上記限界点を考慮した, 更なる検討が今後必要であると思われた。

著者の COI (Conflict of Interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

謝辞: ご協力いただきました患者様, 及び病院スタッフの皆様に心より感謝いたします。

文献

- 1) Vasan RS, Levy D: Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-2121.
- 2) Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM: Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-259.
- 3) Jorgensen PG, Jensen MT, Mogelvang R, et al: Impact of type 2 diabetes and duration of type 2 diabetes on cardiac structure and function. *Int J Cardiol* 2016; 221: 114-121.
- 4) Maiello M, Zito A, Cecere A, Ciccone MM, Palmiero P: Left ventricular diastolic dysfunction in normotensive postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Cardiol J* 2017; 24: 51-56.
- 5) Kinugasa Y, Yamamoto K: The challenge of frailty and sarcopenia in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 2017; 103: 184-189.
- 6) Hwang YC, Jee JH, Kang M, Rhee EJ, Sung J, Lee MK: Metabolic syndrome and insulin resistance are associated with abnormal left ventricular diastolic function and structure independent of blood pressure and fasting plasma glucose level. *Int J Cardiol* 2012; 159: 107-111.
- 7) Elesber AA, Redfield MM, Rihal CS, et al: Coronary en-

- dothelial dysfunction and hyperlipidemia are independently associated with diastolic dysfunction in humans. *Am Heart J* 2007; 153: 1081–1087.
- 8) De Jong KA, Czeizor JK, Sithara S, et al.: Obesity and type 2 diabetes have additive effects on left ventricular remodeling in normotensive patients—a cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 21.
 - 9) Ko BJ, Chang Y, Kang JG, et al.: Low relative muscle mass and left ventricular diastolic dysfunction in middle-aged adults. *Int J Cardiol* 2018; 255: 118–123.
 - 10) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al.: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412–423.
 - 11) Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al.: Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care* 2010; 33: 1497–1499.
 - 12) Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE: SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 28–36.
 - 13) Ida S, Murata K, Nakadachi D, et al.: Development of a Japanese version of the SARC-F for diabetic patients: an examination of reliability and validity. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29: 935–942.
 - 14) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al.: Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48 (1): 16–31.
 - 15) Park J, Kim NH, Kim SH, et al.: Visceral adiposity and skeletal muscle mass are independently and synergistically associated with left ventricular structure and function: the Korean Genome and Epidemiology Study. *Int J Cardiol* 2014; 176: 951–955.
 - 16) Kim TN, Choi KM: The implications of sarcopenia and sarcopenic obesity on cardiometabolic disease. *J Cell Biochem* 2015; 116: 1171–1178.
 - 17) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al.: Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440–1463.
 - 18) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al.: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–458.
 - 19) Seino Y, Nanjo K, Tajima N, et al.: Report of the committee on classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2010; 25: 859–866.
 - 20) Fukuda Y, Hashimoto Y, Hamaguchi M, et al.: Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio is an independent predictor of incident fatty liver; a population-based cohort study. *Liver Int* 2016; 36: 713–720.
 - 21) Muramatsu K, Miyaoka H, Kamijima K, et al.: The patient health questionnaire, Japanese version: validity according to the mini-international neuropsychiatric interview-plus. *Psychol Rep* 2007; 101: 952–960.
 - 22) Hanyu H, Maezono M, Sakurai H, Kume K, Kanetaka H, Iwamoto T: Japanese version of the Test Your Memory as a screening test in a Japanese memory clinic. *Psychiatry Res* 2011; 190: 145–148.
 - 23) Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, et al.: Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Res* 2000; 97: 165–172.
 - 24) Wang T, Feng X, Zhou J, et al.: Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly. *Sci Rep* 2016; 6: 38937.
 - 25) Gori M, Lam CS, Gupta DK, Santos AB, Cheng S, Shah AM, et al.: Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014; 16 (5): 535–542.
 - 26) Dey DK, Bosaeus I, Lissner L, Steen B: Changes in body composition and its relation to muscle strength in 75-year-old men and women: a 5-year prospective follow-up study of the NORA cohort in Goteborg, Sweden. *Nutrition* 2009; 25 (6): 613–619.
 - 27) Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE: Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93: 870–875.
 - 28) Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al.: Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 36–46.
 - 29) Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC: Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 659–667.
 - 30) Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al.: Recommendations for

the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association

of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2016; 29 (4): 277–314.

Relationship of sarcopenic obesity with left ventricular diastolic dysfunction in elderly patients with diabetes

Satoshi Ida, Kazuya Murata, Kanako Imataka, Ryutaro Kaneko, Ryoko Fujiwara and Hiroka Takahashi

Abstract

Aim: This study aimed to examine the relationship of obesity, sarcopenia, and sarcopenic obesity (SO) with left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) in elderly patients with diabetes.

Methods: Subjects included in this study were patients with diabetes ≥ 65 years of age and who were receiving treatment on an outpatient basis at the Ise Red Cross Hospital. To determine the presence of LVDD, we divided the early diastolic left ventricular filling velocity (E) by the early mitral annular motion velocity (E') (E/E'), which was measured using tissue Doppler imaging. To evaluate sarcopenia, SARC-F-J, a self-administered questionnaire consisting of five items, was used. Obesity was defined as a body mass index >25 . Using a multiple logistic regression analysis with LVDD as the dependent variable and sarcopenia, obesity, and SO as explanatory variables, we calculated the odds ratios of LVDD for each variable.

Results: The subjects were 291 (157 male and 134 female) patients. Among male patients, the odds ratios after moderating for LVDD in the sarcopenia, obese, and SO groups were 0.82 (95% confidence interval [CI], 0.20 to 3.27, $P=0.784$), 1.92 (95% CI, 0.69 to 5.32, $P=0.207$), and 6.41 (95% CI, 1.43 to 28.53, $P=0.015$), respectively, whereas among female patients, these ratios were 1.31 (95% CI, 0.31 to 5.51, 0.708), 1.41 (95% CI, 0.45 to 4.37, $P=0.551$), and 3.18 (95% CI, 0.93 to 10.9, $P=0.064$), respectively.

Conclusions: In male elderly patients with diabetes, SO was significantly correlated with LVDD. We believe that it is important to consider LVDD when examining male elderly patients with SO.

Key words: Sarcopenia, Left ventricular diastolic dysfunction, Diabetes, Echocardiography, Obesity (Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2019; 56: 290–300)

Department of Diabetes and Metabolism, Ise Red Cross Hospital