サルコペニア合併高齢糖尿病患者に対する多面的治療プログラムは筋力及び身体機能を改善させる

井田 論 金児竜太郎 今高加奈子 藤原 僚子 勝田 真衣
白倉 由隆 大久保 薫 東 謙太郎 村田 和也

要 約

目的：サルコペニア合併高齢糖尿病患者に対する多面的治療プログラムの、筋力、身体機能、及び骨格筋量への影響を検証すること。**方法：**伊勢赤十字病院、糖尿病代謝内科に通院している65歳以上の糖尿病患者を対象とした。サルコペニアの診断はAsian Working Group for Sarcopenia 2019を元に行った。四肢骨格筋量の測定は多周波生体電気インピーダンス法、筋力は握力、身体機能は5回椅子立ち上がり検査でそれぞれ評価した。多面的治療プログラム（蛋白質摂取量の適正化、レジスタンストレーニング、及びサルコペニアに関する患者教育）開始前と12週後に、筋力、身体機能、四肢骨格筋指数、及びその他パラメーターを評価し、前後比較した。統計処理には対応のあるt検定を用いた。**結果：**14例（男性3人、女性11人）が本研究の解析対象となった。平均年齢は74.4±4.7歳であった。多面的治療プログラムにより、握力（男性：23.2±5.6 kg から 25.6±5.5 kg, P=0.014, 女性：15.5±5.0 kg から 18.9±5.0 kg, P<0.001）、及び5回椅子立ち上がりテスト（11.2±2.5 秒から 8.6±1.7 秒, P=0.002）の有意な改善を認めた。また、HbA1c（8.1±0.7% から 7.7±0.9%, P=0.004）の有意な低下も認められた。一方、四肢骨格筋指数の増加傾向はあったものの有意差は認めなかった。**結論：**サルコペニア合併高齢糖尿病患者に対する多面的治療プログラムにより、筋力及び身体機能の改善が認められた。

Key words サルコペニア, 筋力, 身体機能, 高齢者糖尿病

(日老医誌 2021; 58: 143-151)

緒 言

高齢者人口の増加にともない、高齢糖尿病患者数も増加の一途を辿っている¹⁾。高齢糖尿病患者では細小血管合併症や大血管障害の有病割合が高く、これらは死亡率上昇あるいはQuality of life (QOL) 低下につながる²⁾。さらに高齢糖尿病患者では、高血糖毒性、酸化ストレス増加、糖尿病神経障害などの影響により、骨格筋量低下、筋力低下、及び身体機能低下が惹起されやすい³⁾。これらを特徴とするサルコペニアが近年重要視されており、高齢糖尿病患者における新たな合併症として認識されるようになりつつある。サルコペニアの定義としては、

European Working Group on Sarcopenia in Older People 2⁴⁾、あるいは近年発表されたAsian Working Group for Sarcopenia (AWGS) 2019⁵⁾により提唱されており、サルコペニアと様々な負の健康アウトカムとの関連性が明らかにされている。高齢糖尿病患者においても、サルコペニアは血管合併症とは独立して、日常生活動作(ADL)低下や死亡に関連する⁶⁾⁷⁾。ゆえに、高齢糖尿病患者におけるサルコペニア対策は、今後ますます重要になると考えられる。

サルコペニアの危険因子としては加齢、疾患（心不全や慢性腎臓病などの慢性疾患、抑うつ、認知機能低下）、栄養不良、及び活動性低下が挙げられ⁴⁾⁵⁾、なかでも修正

伊勢赤十字病院糖尿病・代謝内科

連絡責任者：井田 論 伊勢赤十字病院糖尿病・代謝内科〔〒516-8512 三重県伊勢市船江1丁目471番2〕

e-mail: bboy98762006@yahoo.co.jp

受付日：2020.9.10, 採用日：2020.11.16

doi: 10.3143/geriatrics.58.143

可能な因子である栄養管理及び運動は重要と考えられる。糖尿病患者における運動療法としては有酸素運動、及びレジスタンストレーニング (RT) が推奨されているものの、その順守率は低く、身体活動量は少ないことが報告されている⁸⁾。一方、栄養に関しては、高齢者では蛋白摂取量が少なく、このことが将来のサルコペニアの発症や進行につながることを示唆されている⁹⁾。したがって、高齢糖尿病患者における蛋白質摂取量の適正化、及び運動励行は、良好な血糖管理のみならず、サルコペニア対策として重要である。

地域在住高齢者を対象とした先行研究において¹⁰⁾¹¹⁾、サルコペニアに対する蛋白質摂取及び RT により、骨格筋量増加、筋力増加、及び身体機能向上が認められたとの報告がなされている。また、蛋白質摂取と RT を単独で行うよりも、同時に行う方が効果は高いと考えられている¹¹⁾。一方、高齢糖尿病患者においても同様の報告が海外からなされている^{12)~14)}。ただし、サルコペニアを合併した高齢糖尿病患者を対象とした報告は見当たらない。さらに、上述の如く日本を含むアジア人と欧米人とはサルコペニアの定義は異なる。したがって、本国におけるサルコペニア合併高齢糖尿病患者を対象として、蛋白質摂取量の適正化、及び RT による筋力、身体機能、及び骨格筋量への影響を検証することは临床上重要であると考えられる。

近年の報告によると¹⁵⁾、患者に対するサルコペニア教育が治療に取り組む姿勢向上に重要であると報告されている。以上を踏まえ、本研究の目的はサルコペニア合併高齢糖尿病患者に対する蛋白質摂取量の適正化、RT、及びサルコペニアに関する患者教育を含む多面的治療プログラム (以下、プログラム) の、筋力、身体機能、及び骨格筋量への影響を検証することである。

方 法

1. 対象

2019 年 11 月から 2020 年 5 月の期間、伊勢赤十字病院糖尿病・代謝内科外来通院中の 65 歳以上の糖尿病患者を対象とした。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。適格基準として、食事療法、及び運動療法 (ウォーキングなどの有酸素運動) を行っている Hemoglobin A1c (HbA1c) が 7~9% の者とした。食事療法に関しては、糖尿

病治療ガイド 2018-2019 に従い、BMI22 を目標としたカロリー設定で食事管理を行っている者、運動療法に関しても同治療ガイドに準じ、ウォーキングを中心とした有酸素運動を行っている者とした。除外基準は、RT をすでに行っている者、HbA1c が 9% 以上の血糖管理不良、急性糖尿病合併症、重症感染症、アルコール中毒症、重症精神疾患、悪性腫瘍などの診断歴がある者、症状の強い関節痛、高度の認知機能及び ADL 低下 (Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System-8 (DASC8)¹⁶⁾で 17 点以上)、不整脈、重症自律神経障害、増殖網膜症、眼底出血、末期腎不全、収縮期血圧 160 mmHg 以上、拡張期血圧 100 mmHg 以上、過去 6 カ月以内に脳卒中、心筋梗塞、及びその他入院を必要とする重篤な血管系疾患を発症、及び主治医が研究参加に不適切と判断した者は除外することとした。

2. サルコペニアの診断

AWGS 2019 の診断基準⁵⁾を元に、以下の症例発見とアセスメントの手順を踏んで診断を行った。

症例発見として、5 項目からなる自己記入式調査票である SARC-F 日本語版を用いた¹⁷⁾。4 点以上の場合にサルコペニア疑いありとし、さらにアセスメントへと進めることとした。

アセスメントとして、握力の測定はスミドレー式握力計 (グリップ-D, 竹井機器工業, Japan) を用い、左右最大値の平均値を算出した。握力が男性 <28 kg、女性 <18 kg の場合に筋力低下とした⁵⁾。身体機能の評価には 5 回椅子立ち上がりテストを用いた。5 回立ち上がりに要した時間をストップウォッチにて計測した。5 回椅子立ち上がりに要した時間が 12 秒以上の場合に身体機能低下とした⁵⁾。四肢骨格筋量の測定は、多周波生体電気インピーダンス法 (seca medical body composition analyzers 525, GmbH & Co., Hamburg, Germany) を用いた。四肢骨格筋量の合計 (appendicular skeletal muscle mass (ASM)) を測定し、四肢骨格筋指数 (appendicular skeletal muscle mass index (ASMI)) を算出した (ASMI (kg/m²) = ASM (kg) / (身長 (m))²)。ASMI が男性 7.0 kg/m² 未満、女性 5.7 kg/m² 未満の場合に、四肢骨格筋量低下ありとした⁵⁾。骨格筋量低下を必須とし、握力低下または身体機能低下がある場合にサルコペニアと診断した。

3. 多面的治療プログラム

栄養指導

対象者に対して、栄養士から蛋白摂取に関する栄養指導を30分程度指導した。蛋白質の摂取状況を確認し、不足分を追加摂取するように指導した。プログラム開始前より行っているBMI 22 kg/m^2 を目標体重としたカロリー設定は変更せず、炭水化物を総カロリーの50～60%、脂質を総カロリーの20～30%の範囲内で調整することとした。日本糖尿病学会¹⁸⁾、及び日本腎臓学会¹⁹⁾の指針を元に、目標蛋白摂取量を以下に設定した：(1) Estimated glomerular filtration rate (eGFR) $\geq 60\text{ mL/分/1.73 m}^2$ の場合は 1.5 g/kg/日 ；(2) eGFR $\leq 60\text{ mL/分/1.73 m}^2$ の場合で、(a) 尿蛋白 $<0.5\text{ g/gCre}$ 、かつ年間eGFRの減少 $<5\text{ mL/分/1.73 m}^2$ なら 1.3 g/kg/日 、(b) 尿蛋白 $\geq 0.5\text{ g/gCre}$ 、または年間eGFRの減少 $>5\text{ mL/分/1.73 m}^2$ なら 1.0 g/kg/日 (eGFRが $45\sim 59\text{ mL/分/1.73 m}^2$) または 0.8 g/kg/日 (eGFRが $30\sim 44\text{ mL/分/1.73 m}^2$)。

レジスタンストレーニング (RT)

医師及び理学療法士指導のもと、RTについての説明を30分程度対象者に行った。RTは、(1) スクワット (1回あたり10回、膝痛がある場合には椅子を使用)、(2) 踵上げ (1回あたり20回)、(3) 片足立ち (1回あたり1～2分) を1日3セットとし、これらを週に3日以上自宅にて施行いただくように説明した。患者に応じた適切な運動強度を設定するために、主観的運動強度であるBorgスケールを使用した²⁰⁾。本研究ではBorgスケール13を目安として、対象患者に運動回数や頻度を適宜調整してもらうようにした。

サルコペニアに関する患者教育

上記の栄養指導、及びRT指導とは別に、観察期間中に2回、外来にて集団指導を行った。病院スタッフからサルコペニアに関する講義、及び実践をそれぞれ20分程度行った。内容は以下である：サルコペニアの病態及び治療に関する講義 (医師)、蛋白質摂取の重要性について (栄養士)、RTの方法及び実践 (理学療法士)、運動時の靴の選び方 (看護師)、体組成計の見方 (検査技師)、サルコペニアとポリファーマシー (薬剤師)。

4. 自己記入式調査票による評価

フレイルの評価として、山田・荒井らによって作成された簡易フレイルインデックス (FI) を使用した²¹⁾。簡

易FIは5項目の自記式質問票であり、疲労感、階段上り、400 mの歩行、5つ以上の持病、2～3 kgの体重減少に関する質問に対し2件法で回答する。高次生活機能の評価には、Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence (TMIG-IC)を用いた²²⁾。TMIG-ICは、高次生活機能の評価する方法で、手段的ADLに関する質問、知的能動性に関する質問、社会的役割に関する質問が含まれ、13項目から構成されている。「はい」「いいえ」の2件法による回答方式で、得点は0～13点で表され、得点が高いほど高次生活機能が高いことを表す。ADL及び認知機能評価として、豊島ら¹⁶⁾により開発されたDASC-8を用いた。DASC-8は、認知機能あるいはADLに関する8つの質問項目からなる調査票で、4段階で評価され、それぞれ1～4点が配分される。合計点は8点から32点であり、得点が高いほど認知機能及びADLが低いと判定される。栄養評価として、Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF)を使用した²³⁾。MNA-SFは6項目からなる調査票で、合計点 (0～14点) を算出し、得点が高いほど栄養状態が良いことを表す。健康関連QOLの評価として、EuroQol 5 Dimension 3 Level (EQ-5D-3 L)を使用した²⁴⁾。EQ-5D-3 Lは健康状態を5つの次元に分解し、それぞれについて3段階で評価を行う。5項目に関する回答パターンから換算表を用いて効用値に変換し、死亡を0、完全な健康を1とした間隔尺度として算出した。

5. その他の変数の測定

年齢、性別、body mass index (BMI)、腹囲、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)、糖尿病罹病期間、HbA1c、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、心血管疾患、糖尿病薬剤の使用状況について調査した。糖尿病の成因分類、及び合併症評価は、日本糖尿病学会の指針を元に行った¹⁸⁾。収縮期及び拡張期血圧は診察室で測定し、収縮期血圧 $\geq 140\text{ mmHg}$ 、拡張期血圧 $\geq 90\text{ mmHg}$ 、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、中性脂肪 $\geq 150\text{ mg/dL}$ 、高比重リポタンパクコレステロール (HDL-C) $< 40\text{ mg/dL}$ 、低比重リポタンパクコレステロール (LDL-C) $\geq 140\text{ mg/dL}$ 、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。

図1 対象者選定の流れ

6. アウトカム

アウトカムの測定はプログラム開始前と12週後に行った。本研究における主要評価項目は筋力（握力）、身体機能（5回椅子立ち上がり検査）、及びASMIとした。副次評価項目は以下とした：体組成指標（腹部内臓脂肪量、体脂肪率）、簡易FI、SARC-F-J、DASC8、TMIG-IC、MNA-SF、HbA1c、血圧、脂質、体重。

7. 安全性

プログラム開始後に、有害事象と考えられる事象が起きた際にはすべて記載することとした。その際、プログラムとの因果関係が疑われる場合にはプログラム中断とし、脱落例として取り扱う事とした。

8. 統計解析

プログラム開始前と12週後のアウトカムの変化について統計処理を行った。統計処理には、対応のあるt検定を用いた。有意水準（両側）は0.05未満とし、解析にはSTATA version 16.0（Stata Corporation LP, College Station, TX）を使用した。本研究はUMIN Clinical Trials Registry Systemに登録をした（trial ID UMIN 000038802）。

結 果

対象者選定の流れを図1に示す。適格基準を満たした15例が本研究に組み入れられた。1症例が通院困難のため脱落となり、残り14例が本研究の解析対象となった。対象者の背景を表1に示す。平均年齢は 74.4 ± 4.7 歳、女性が11人（78%）、HbA1cは $8.1 \pm 0.7\%$ であった。使用糖尿病薬剤は2型糖尿病においてメトホルミン及びDipeptidyl peptidase-4 inhibitorが35%と最も多く、インスリン使用者は全体の78%であった。重症サルコペニアは35%、石井ら²⁵⁾の報告による体脂肪率を用いた場合のサルコペニア肥満は57%であった。プログラム開始前の栄養指導の結果、平均推定不足蛋白量は 14.2 ± 14.1 g/日、目標蛋白摂取量は平均で 1.44 ± 0.1 g/kg/日であった。

プログラム開始前後の各種パラメーターの推移について表2に示す。握力（男性： 23.2 ± 5.6 kg から 25.6 ± 5.5 kg, $P=0.014$, 女性： 15.5 ± 5.0 kg から 18.9 ± 5.0 kg, $P<0.001$ ）、及び5回椅子立ち上がりテスト（ 11.2 ± 2.5 秒から 8.6 ± 1.7 秒, $P=0.002$ ）の有意な改善を認めた。ASMIの増加傾向、及び腹囲及び内臓脂肪量の低下傾向は見られたものの有意差は見られず、体重も横ばいであった。

表1 対象者の背景ならびに各種測定結果

年齢 (歳)	74.4 (4.7)
男性/女性	3/11
体重 (kg)	54.7 (14.5)
BMI (kg/m ²)	22.7 (5.7)
腹囲 (cm)	83.5 (10.3)
1 型糖尿病/2 型糖尿病	2/12
糖尿病罹病期間 (年)	22.9 (12.5)
HbA1c (%)	8.1 (0.7)
アルコール摂取習慣	14.2
喫煙習慣	14.2
高血圧	71.4
脂質異常症	71.4
糖尿病網膜症	64.2
糖尿病神経障害	71.4
糖尿病腎症	64.2
心血管疾患	14.2
糖尿病薬剤	
α-グルコシダーゼ阻害薬	21.4
DPP4 阻害薬	35.7
スルホニル尿素剤	21.4
メトホルミン	35.7
グリニド	7.1
SGLT2 阻害薬	0
ピオグリタゾン	14.2
GLP-1 アナログ	14.2
インスリン	78.5
SARC-F (点)	4.8 (1.1)
簡易 FI (点)	2.0 (1.1)
TMIG-IC (点)	11.6 (1.3)
DASC-8 (点)	10 (1.8)
カテゴリー I	79.6
カテゴリー II	21.4
EQ-5D-3 L	0.71 (0.19)
MNA-SF (点)	9.0 (2.1)
推定不足蛋白量 (g/日)	14.2 (14.1)
目標蛋白摂取量 (g/kg/日)	1.44 (0.1)
体脂肪率 (%)	36.1 (8.5)
内臓脂肪量 (L)	2.4 (0.5)
四肢骨格筋指数 (kg/m ²)	5.3 (1.2)
握力 (kg)	
男性	23.2 (5.6)
女性	15.5 (5.0)
5 回椅子立ち上がり (秒)	11.2 (2.5)
サルコペニア肥満	57
重症サルコペニア	35.7

平均値 (標準偏差), または % で記載

BMI, body mass index; HbA1c, hemoglobin A1c; GLP-1, glucagon-like peptide-1; DPP4, dipeptidyl-peptidase 4; SGLT2, sodium glucose cotransporter 2; FI, フレイルインデックス; TMIG-IC, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence; DASC8, Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System-8; MNA-SF, Mini Nutritional Assessment-Short Form; EQ-5D-3 L, EuroQol 5 Dimension 3 Level;

一方, HbA1c ($8.1 \pm 0.7\%$ から $7.7 \pm 0.9\%$, $P=0.004$) は有意な低下を認めた. なお, 低血糖増加を含む有害事象は見られなかった.

考 察

サルコペニア合併高齢糖尿病患者を対象とし, 蛋白質摂取量の適正化及び RT による筋力及び身体機能への影響を検証した報告は見当たらない. 一方, 地域在住サルコペニア患者に対する RT の効果を検証したメタ解析¹⁰⁾によると, 握力の有意な増加が認められている (標準化平均値差 (SMD), 0.64; 95% 信頼区間 (CI), 0.46–0.83). さらに, サルコペニア肥満患者に対する RT の効果を検証したメタ解析²⁶⁾の報告においても, 同程度の握力の増加が認められている (平均値差, 4.52 kg; SMD への換算で 0.60). SMD (あるいは効果量) が 0.5 以上の場合には中程度, 0.8 以上の場合には大きな効果であることを踏まえると²⁷⁾, 握力への効果は中程度と考えられる. 一方, 本研究では, 握力は 2.1 kg の増加 (SMD, 0.51) は見られたものの, これら先行研究と比べるとその程度は小さい印象であった. 糖尿病患者における筋力低下は非糖尿病患者と比して大きく, 運動療法による筋力改善の程度は小さい可能性が指摘されている²⁸⁾. 高血糖毒性, 酸化ストレスなどによる筋質低下が, その理由として挙げられている. ただし, サルコペニアを有さない糖尿病患者に対する RT の効果を見たメタ解析では¹²⁾, 著明な筋力の増加 (SMD, 1.05; 95%CI, 0.26–1.84) が認められている. ゆえに, 高齢糖尿病患者ではより早期からの RT が筋力維持や改善に重要であることが伺えた.

地域在住サルコペニア患者に対する RT 及び蛋白質負荷の効果を見た先行研究において¹¹⁾, 5 回椅子立ち上がりテストの有意な改善が報告されている (SMD, –0.59). また, 高齢糖尿病患者に対する RT により 30 秒椅子立ち上がりテストが改善したとの報告がなされている (SMD, 0.42)¹³⁾. 一方, 本研究ではプログラム開始により, 5 回椅子立ち上がりテストの著名な改善を認めた (SMD, –1.15; 95%CI, –2.03––0.28). 本研究において身体機能の著名な改善を認めた理由を以下に考察する. 一点目に, 地域在住のサルコペニア患者に対する RT の効果をみたメタ解析にて¹⁰⁾, 歩行速度の上昇 (SMD, 0.44; 95%CI, 0.26–0.61) が報告されている. 同様に, サルコペニア肥満患者に対する RT の効果をみたメタ解

表2 プログラム開始前と開始12週後の各種パラメーターの変化

	開始前	12 週後	P 値
体重 (kg)	55.4 (14.8)	55.2 (14.2)	0.638
腹囲 (cm)	83.3 (9.9)	79.9 (12.7)	0.085
収縮期血圧 (mmHg)	135.0 (18.5)	137.3 (12.1)	0.709
拡張期血圧 (mmHg)	71 (13.8)	71 (10.9)	1.000
HbA1c (%)	8.1 (0.7)	7.7 (0.9)	0.004*
Alb (g/dL)	4 (0.2)	4 (0.2)	0.799
ALT (U/L)	21 (17.4)	21.3 (17.6)	0.825
LDL (mg/dl)	98.5 (23.5)	103.7 (23.4)	0.149
HDL (mg/dl)	57.8 (15.1)	59.4 (12.4)	0.356
TG (mg/dl)	125.8 (53.1)	119 (54.3)	0.448
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	64.6 (21.9)	67 (24.9)	0.216
SARC-F (点)	4.8 (1.1)	4.5 (2.1)	0.284
簡易 FI (点)	2 (1.1)	1.6 (0.6)	0.167
TMIG-IC (点)	11.6 (1.3)	11.7 (1.6)	0.640
DASC-8 (点)	9.7 (1.7)	10 (1.6)	0.625
EQ-5D-3 L	0.71 (0.19)	0.81 (0.12)	0.218
MNA-SF (点)	9 (2.1)	9.1 (1.9)	0.671
体脂肪率 (%)	36.1 (8.5)	35 (6.5)	0.385
内臓脂肪量 (L)	2.4 (0.5)	2.2 (0.5)	0.092
四肢骨格筋指数 (kg/m ²)	5.4 (1.2)	5.5 (1.4)	0.410
握力 (kg)	17.5 (6.0)	20.6 (5.7)	<0.001*
効果量 : 0.51			
男性	23.2 (5.6)	25.6 (5.5)	0.014
女性	15.5 (5.0)	18.9 (5.0)	<0.001*
5 回椅子立ち上がり (秒)	11.2 (2.5)	8.6 (1.7)	0.002*
効果量 : 1.15			

平均値 (標準偏差), または % で記載

HbA1c, hemoglobin A1c; Alb, Albumin; ALT, alanine aminotransferase; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FI, フレイルインデックス; TMIG-IC, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence; DASC8, Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System-8; MNA-SF, Mini Nutritional Assessment-Short Form; EQ-5D-3 L, EuroQol 5 Dimension 3 Level

析でも²⁶⁾, 歩行速度の上昇が報告されているものの, その改善度は大きい (平均値差, 0.23 m/秒; SMD への換算で 1.09). すなわち, RT による下肢身体機能改善に関してはサルコペニア単独よりもサルコペニア肥満患者に対して効果が大きい可能性が推察される. 体脂肪量, 特に内臓脂肪量増大は骨格筋内への脂肪蓄積, あるいは炎症性サイトカインを惹起し, 筋機能低下につながる²⁹⁾. RT による体脂肪量減少がサルコペニア肥満患者における身体機能の改善に強く寄与した可能性が推察される. 本研究における対象者の半数以上がサルコペニア肥満患者であり, 本プログラムにより内臓脂肪量の減少傾向がみられた. 先行研究とは RT の内容や患者特性が異なる

ものの, 本研究においてサルコペニア肥満患者を多く含んでいたことが, プログラムによる身体機能改善効果が大きかった理由として推察された. 二点目に, 本研究対象者における平均不足蛋白量は 14 g/日であり, その詳細を見てみると, 特に牛乳やヨーグルトなど乳製品の摂取が少なかった (結果への記載なし). すなわち, 乳製品にはロイシンなどの分岐鎖アミノ酸が豊富に含まれており, インスリン抵抗性改善, あるいは腸内細菌叢の多様性をもたらすとの報告がなされている³⁰⁾. 不足していた乳製品摂取によるこれら機序を介した筋機能改善の可能性がある. 三点目に, 本プログラムにより HbA1c の改善がみられた. 糖尿病患者を対象とした先行研究にお

いて、高血糖は筋力あるいは筋質低下に関連するとの報告がなされている³⁾。血糖値の改善が筋機能改善に寄与した可能性が推察された。

一方、本研究における副次評価項目の内、簡易 FI, SARC-F-J, DASC8, TMIG-IC, MNA-SF の得点に有意な変化は見られなかった。これらはいずれもその妥当性が認められている評価ツールであり、臨床及び研究において使用されている。しかしながら、本研究は試験期間が12週と短く、プログラムによる効果をとらえられなかった可能性がある。今後、本プログラムの長期にわたるこれら評価ツール得点への影響を検討する必要性があると考えられた。

我々の知る限り、本研究はサルコペニア合併高齢糖尿病患者における多面的治療による握力、身体機能への影響を見た初めての報告である。高齢糖尿病患者における筋力低下、及び身体機能低下は将来のADL低下、転倒、入院、死亡などに関連する⁶⁾⁷⁾。本研究結果より、サルコペニア合併高齢糖尿病患者に対する多面的プログラムが有用であることが示され、臨床的意義を有すると考える。

しかしながら本研究には限界点がある。一点目に、本研究は対象者数が少なく、また単一群試験である。今後対象者数を増やしたうえで、かつ対照群を設けた試験デザインでの検討が必要である。二点目に、本研究の対象者が当院外来通院中の糖尿病患者を代表していない可能性がある。すなわち、本研究に参加した者は、参加しなかった者として治療意欲が高い、あるいは認知機能やADLが維持されていた可能性もある。三点目に、本研究ではプログラム遵守度の評価ができていない。RT、蛋白摂取、及び患者教育で得た知識をどの程度実践できていたかの評価を含め、改めて検討しなおす必要があると考えられた。最後に、本研究は試験期間が12週と比較的短期間であった点が挙げられる。今後、本プログラムの長期にわたる影響に関する検討が必要と考えられた。

結 論

本研究ではサルコペニア合併高齢糖尿病患者に対する多面的治療プログラムによる、筋力、身体機能、及び骨格筋量への影響を検証した。その結果、骨格筋量に変化は見られなかったものの、筋力及び身体機能の改善が認められた。サルコペニア合併高齢糖尿病患者に対する本

プログラムの有用性が示唆されたものの、上記限界点を考慮したさらなる検討が必要と考えられた。

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へ心より感謝いたします。

文献

- 1) World Health Organisation (WHO): Global Report on Diabetes. Geneva: World Health Organisation, 2016. <http://www.who.int>. (accessed 2020-8-1).
- 2) 日本糖尿病学会・日本老年医学会編・著：高齢者糖尿病治療ガイド2018, 文光堂, 東京, 2018.
- 3) Kalyani RR, Metter EJ, Egan J, Golden SH, Ferrucci L: Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. *Diabetes Care* 2015; 38 (1): 82-90.
- 4) 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.
- 5) Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al: Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21 (3): 300-307.e2.
- 6) Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Manas L: Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 (4): 275-285.
- 7) Sinclair AJ, Abdelhafiz AH, Rodriguez-Manas L: Frailty and sarcopenia - newly emerging and high impact complications of diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31 (9): 1465-1473.
- 8) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al: Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 (6): 393-403.
- 9) Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, et al: Health ABC Study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (1): 150-155.
- 10) Bao W, Sun Y, Zhang T, Zou L, Wu X, Wang D, et al: Exercise Programs for Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenia:

- A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis* 2020; 11 (4): 863–873.
- 11) Zhu LY, Chan R, Kwok T, Cheng KC, Ha A, Woo J: Effects of exercise and nutrition supplementation in community-dwelling older Chinese people with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Age Ageing* 2019; 48 (2): 220–228.
 - 12) Lee J, Kim D, Kim C: Resistance Training for Glycemic Control, Muscular Strength, and Lean Body Mass in Old Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 2017; 8 (3): 459–473.
 - 13) Chen SM, Shen FC, Chen JF, Chang WD, Chang NJ: Effects of Resistance Exercise on Glycated Hemoglobin and Functional Performance in Older Patients with Comorbid Diabetes Mellitus and Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 17 (1): 224.
 - 14) Geirsdottir OG, Arnarson A, Briem K, Ramel A, Jonsson PV, Thorsdottir I: Effect of 12-week resistance exercise program on body composition, muscle strength, physical function, and glucose metabolism in healthy, insulin-resistant, and diabetic elderly Icelanders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67 (11): 1259–1265.
 - 15) Van Ancum JM, Meskers CGM, Reijnierse EM, Yeung SSY, Jonkman NH, Trappenburg MC, et al.: Lack of Knowledge Contrasts the Willingness to Counteract Sarcopenia Among Community-Dwelling Adults. *J Aging Health* 2019; 898264319852840.
 - 16) Toyoshima K, Araki A, Tamura Y, Iritani O, Ogawa S, Kozaki K, et al.: Development of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 8-items, a short version of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21-items, for the assessment of cognitive and daily functions. *Geriatr Gerontol Int* 2018; 18 (10): 1458–1462.
 - 17) Ida S, Murata K, Nakadachi D, Ishihara Y, Imataka K, Uchida A, 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 (5): 935–942.
 - 18) 日本糖尿病学会 (編): 糖尿病治療ガイド 2018–2019, 文光堂, 2018.
 - 19) サルコペニア・フレイルを合併したCKDの食事療法検討ワーキンググループ: 日本腎臓学会 サルコペニア・フレイルを合併した保存期CKDの食事療法の提言. *日本透析医学会雑誌* 2019; 52 (7): 401–431.
 - 20) Borg GA: Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14 (5): 377–381.
 - 21) Yamada M, Arai H: Predictive Value of Frailty Scores for Healthy Life Expectancy in Community-Dwelling Older Japanese Adults. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16 (11): 1002.e7–1002.11.
 - 22) Koyano W, Shibata H, Nakazato K, Haga H, Suyama Y: Measurement of competence: reliability and validity of the TMIG Index of Competence. *Arch Gerontol Geriatr* 1991; 13 (2): 103–116.
 - 23) Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Satake S, Iguchi A: Evaluation of Mini-Nutritional Assessment for Japanese frail elderly. *Nutrition* 2005; 21 (4): 498–503.
 - 24) Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, Nishimura S, Sakai I, Fukuda T, et al.: Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Econ* 2002; 11 (4): 341–353.
 - 25) Ishii S, Chang C, Tanaka T, Kuroda A, Tsuji T, Akishita M, et al.: The Association between Sarcopenic Obesity and Depressive Symptoms in Older Japanese Adults. *PLoS One* 2016; 11 (9): e0162898.
 - 26) Hsu KJ, Liao CD, Tsai MW, Chen CN: Effects of Exercise and Nutritional Intervention on Body Composition, Metabolic Health, and Physical Performance in Adults with Sarcopenic Obesity: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2019; 11 (9): 2163.
 - 27) Cohen J: Statistical Power Analyses for Behavioral Sciences, ed 2, Lawrence Erlbaum, Hillsdale, 1988, chap 2.
 - 28) Ibáñez J, Gorostiaga EM, Alonso AM, Forga L, Argüelles I, Larrión JL, et al.: Lower muscle strength gains in older men with type 2 diabetes after resistance training. *J Diabetes Complications* 2008; 22 (2): 112–118.
 - 29) Theriksen KE, Pedley A, Hoffmann U, Fox CS, Murabito JM: Intramuscular fat and physical performance at the Framingham Heart Study. *Age (Dordr)* 2016; 38 (2): 31.
 - 30) Beaudry KM, Devries MC: Nutritional Strategies to Combat Type 2 Diabetes in Aging Adults: The Importance of Protein. *Front Nutr* 2019; 6: 138.

Multimodal treatment program for elderly diabetic patients with sarcopenia improves the muscle strength and physical function

Satoshi Ida, Ryutaro Kaneko, Kanako Imataka, Ryoko Fujiwara, Mai Katsuta, Yoshitaka Shirakura, Kaoru Okubo, Kentaro Azuma and Kazuya Murata

Abstract

Objective: To evaluate the effects of a multimodal treatment program on the muscle strength, physical function, and skeletal muscle mass in elderly diabetic patients with sarcopenia.

Methods: Diabetic patients over 65 years old attending the Department of Diabetes and Metabolism, Ise Red Cross Hospital, were included. The diagnosis of sarcopenia was based on the Asian Working Group for Sarcopenia 2019. The measurement of extremity skeletal muscle mass was assessed by the multi-frequency bioelectrical impedance method, muscle strength was assessed by the grip strength, and the physical function was assessed by the 5-time chair stand test. The muscle strength, physical function, extremity skeletal muscle mass, and other parameters were assessed before and after 12 weeks of the multimodal treatment program (optimization of protein intake, resistance training, and patient education on sarcopenia) and then compared. Paired *t*-tests were used for the statistical analysis.

Results: Fourteen patients (3 men and 11 women) were included in the analysis of this study. The mean age was 74.4 ± 4.7 years old. Significant improvements in the grip strength (male, 23.2 ± 5.6 kg to 25.6 ± 5.5 kg, $P=0.014$; female, 15.5 ± 5.0 kg to 18.9 ± 5.0 kg, $P<0.001$) and 5-time chair stand test (11.2 ± 2.5 seconds to 8.6 ± 1.7 seconds, $P=0.002$) were found with the multimodal treatment program. There was also a significant decrease in HbA1c ($8.1 \pm 0.7\%$ to $7.7 \pm 0.9\%$, $P=0.004$). However, although an increasing trend in the amount of extremity skeletal muscle mass was noted, there was no significant difference.

Conclusions: A multimodal treatment program for elderly diabetic patients with sarcopenia showed an improvement in the muscle strength and physical function.

Key words: Sarcopenia, Muscle strength, Physical function, Elderly diabetes mellitus
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2021; 58: 143–151)

Department of Diabetes and Metabolism, Ise Red Cross Hospital