

やせた女性の身体的、代謝的特徴の解明

Characteristics of physical and glucose metabolism in underweight women

— 染谷由希¹⁾²⁾・田村好史¹⁾²⁾・鈴木瑠璃子²⁾・加賀英義²⁾・門脇聡²⁾・杉本大介²⁾・河盛隆造¹⁾²⁾・綿田裕孝¹⁾²⁾

要約 近年、BMI18.5kg/m²未満の“やせ”の糖尿病発症リスクが肥満者 (BMI25kg/m²以上) と同等、もしくはそれ以上に高いことが報告された。しかし、やせた女性における代謝的特徴については、また不明な点が多く残されている。本研究では、20歳代のやせた若年女性31名と50歳～65歳のやせた閉経後女性30名に、糖負荷試験、体組成測定、筋力、骨格筋内脂質量 (IMCL)、食事組成など、代謝的特徴と身体的特徴を調査した。糖負荷試験の結果、やせた閉経後女性で37%に耐糖能異常が確認されたが、やせた若年女性では13%であった。次に、糖負荷後2時間後の血糖値と関連するパラメーターを探索したところ、インスリン分泌能と関連がみられ (若年女性: $r=-0.40$, $P=0.02$ 、閉経後女性: $r=-0.42$, $P=0.02$)、また、やせた閉経後女性では、加えて骨格筋量 ($r=-0.55$, $P=0.01$) や IMCL ($r=0.40$, $P=0.03$) との関連が確認された。これらの結果より、閉経後のやせた女性に認められる耐糖能異常において、骨格筋量の低下や IMCL の蓄積が病態として潜在している可能性が示唆された。

Summary Recently, Japanese women increased underweight (Body mass index: BMI<18.5kg/m²) and average BMI in 20-29 years old was 20.9kg/m². Japanese underweight women was reported a high risk of diabetes as same as overweight and obesity. However, underweight Japanese women has not been fully characterized. Therefore, this study investigated glucose metabolism and the physical characteristics of underweight Japanese women. We recruited 31 young (20 to 29 years of age) and 30 postmenopausal (50 to 65 years of age) underweight women. We administered an oral glucose tolerance test (OGTT) and evaluated body composition, intramyocellular lipid (IMCL) levels and physical fitness level. Thirteen percent of young underweight women had impaired glucose tolerance, which is similar glucose tolerance as young normal-weight women. However, 37% of postmenopausal underweight women had impaired glucose tolerance which was higher than normal-weight women or young underweight women. In young and postmenopausal underweight women, 2-hour glucose levels during OGTT was negatively correlated with insulinogenic index (young: $r=-0.40$, $P=0.02$, postmenopausal: $r=-0.42$, $P=0.02$). In addition, in the postmenopausal women, lean body mass ($r=-0.55$, $P=0.01$) was negatively correlated and IMCL levels ($r=0.40$, $P=0.03$) was positively correlated with 2-hour glucose levels during OGTT. Postmenopausal underweight women had more impaired glucose tolerance than young underweight women. In postmenopausal underweight women, the degree of glucose tolerance impairment was associated with decreased lean body mass, increased IMCL accumulation, and impaired insulin secretion.

Key Words: underweight women, glucose metabolism, lean body mass, intramyocellular lipid

Yuki someya, Yoshifumi Tamura, Ruriko Suzuki, Hideyoshi Kaga, Satoshi Kadowaki, Daisuke Sugimoto, Ryuzo Kawamori, Hirotaka Watada

1) 順天堂大学大学院医学研究科スポーツロジックセンター 2) 順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学

1) Sportology Center, Juntendo University Graduate School of Medicine 2) Department of Metabolism & Endocrinology, Juntendo University Graduate School of Medicine

1. 背景

肥満度を示す Body mass index: BMI が $18.5\text{kg}/\text{m}^2$ 未満である“やせ”が世界的に増加し、問題視されている。特に、日本人女性においては成人の8人に1人、20歳代に関しては5人に1人が“やせ”であると報告されており、また、30歳～60歳女性の平均BMIも年々、減少傾向である。近年、日本人大規模コホート研究にて、やせであっても肥満者 (BMI $25.0\text{kg}/\text{m}^2$ 以上) と同等、またはそれ以上に糖尿病発症リスクが高いことが報告されている^{1) 2)}。しかしながら、なぜやせた女性において糖尿病発症リスクが高まるのかは明らかとなっておらず、また、やせにおける糖尿病発症メカニズムに関しては、まだ不明な点が多くある。そのため、本研究ではやせた女性の糖代謝に着目し、身体的特徴など糖代謝に関わるパラメーターを網羅的に調査することとした。

2. 方法

本研究では、日本人のやせた女性 (BMI $16.0\text{--}18.5\text{kg}/\text{m}^2$) を対象とし、やせた女性の割合が高い20歳代の若年女性31名と、糖尿病の発症リスクが高まるとされている閉経後1年以上経過した50～65歳の閉経後女性30名を募集した。また、標準体重 (BMI $18.5\text{--}23.0\text{kg}/\text{m}^2$ 未満) の若年女性13名、閉経後女性10名を比較対象とし、計88名を本研究の対象とした。対象者に、①75g経口糖負荷試験、②2重エネルギー X線吸収法 (DXA法) を用いた体組成測定、③酸素摂取量や筋力といった体力測定、④プロトン MRS法を用いて肝細胞内脂質や骨格筋内脂質 (IMCL) とした異所性脂肪測定、⑤活動量計の装着による身体活動量や3日間の食

事記録による食事組成などを、代謝的特徴、身体的特徴を網羅的に測定した。若年女性に関しては、ホルモン動態が安定する卵胞期初期 (月経3～7日) で①～④の測定を実施した。

3. 結果

体組成測定の結果、標準体重者と比べて、やせた若年女性における体重減少は主に骨格筋量の減少 (体脂肪量 -2.7kg 、骨格筋量 -4.8kg) であり、やせた閉経後女性では主に脂肪量の減少 (体脂肪量 -3.9kg 、骨格筋量 -2.0kg) であった。75g経口糖負荷試験の結果、やせた女性では糖負荷後2時間の血糖値が $140\text{mg}/\text{dL}$ を超える耐糖能異常 (Impaired glucose tolerance: IGT) は31人中4名 (13%) であり、標準体重者 (13人中2名: 15%) とほぼ同等であった。しかしながら、閉経後女性では30人中11名 (37%) にIGTが確認され、標準体重者 (10人中0名: 0%) よりも高く、かつやせた若年女性よりも高い結果であった。次に、糖負荷後2時間の血糖値と関連するパラメーターを探索したところ、やせた若年女性では糖負荷後のインスリン分泌能 (Insulinogenic index) と関連し ($r=-0.40$, $P=0.02$)、やせた閉経後女性では糖負荷後のインスリン分泌能 ($r=-0.42$, $P=0.02$) に加え、骨格筋量 (Lean Body Mass) や骨格筋細胞内脂質 (IMCL) と関連していた (Lean Body Mass: $r=-0.55$, $P=0.01$ 、IMCL: $r=0.40$, $P=0.03$)。まとめると、やせた若年女性における糖負荷後2時間の血糖値の上昇は糖負荷後のインスリン分泌能の低下が関連しており、やせた閉経後女性では糖負荷後のインスリン分泌能の低下に加え、骨格筋量の低下や骨格筋細胞内の脂肪蓄積が関連していることが明らかとなった。

4. 考察

本結果より、やせた閉経後女性では3人に1人が耐糖能異常を有しており、標準体重者より多く、また、若年女性と比較しても高い値であった。これは、同年代の女性で報告されている約17%³⁾と比べても高い頻度であった。先行研究と同様に、やせた女性においても、加齢とともに、もしくは閉経とともに耐糖能機能が低下することが明らかとなった⁴⁾。糖負荷後2時間の血糖値と関連したインスリン分泌能は、加齢により低下することが報告されていることから^{5), 6)}、やせた閉経後

女性の耐糖能異常には加齢によるインスリン分泌能の低下が一因であると考えられる。また一方で、やせた閉経後女性においては、骨格筋量の低下や骨格筋細胞内脂質の蓄積も関連していた。骨格筋は人体の中でブドウ糖を貯蔵する最大の臓器であるため^{7), 8)}、やせた女性で骨格筋量が少ない人では、食後十分な量のブドウ糖を筋肉に取り込めないことにより、高血糖を生じたと考えられる。また、骨格筋への脂肪蓄積は骨格筋の質の低下(インスリン抵抗性)を引き起こすと報告されており⁹⁾、その結果、ブドウ糖を筋肉に上手く取り込めなくなり、高血糖を引き起こした可能性が

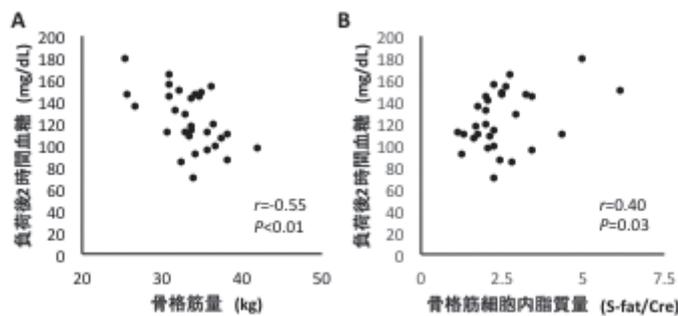


図. 糖負荷試験の結果と身体的特徴
 痩せた閉経後女性において、糖負荷試験における糖負荷2時間後の血糖値は、骨格筋量(A)や骨格筋細胞内脂質量(B)と相関が認められた。
 Someya Y et al. J Endocr Soc. 2018 より引用、改変

Table 1. 若年女性と閉経後女性の身体的特徴

	若年女性		閉経後女性	
	痩せ 31名	標準体重 13名	痩せ 30名	標準体重 10名
年齢(歳)	24.7 ± 2.7	25.2 ± 3.4	56.2 ± 3.3	56.8 ± 5.4
身長(cm)	159.5 ± 4.5	159.9 ± 6.3	157.7 ± 5.7	155.0 ± 4.3
体重(kg)	45.2 ± 4.1	53.0 ± 4.8	43.8 ± 3.6	49.9 ± 3.0
BMI(kg/m ²)	17.4 ± 0.9	20.4 ± 1.2	17.1 ± 0.7	20.3 ± 1.0
脂肪量(kg)	9.7 ± 2.2	12.4 ± 2.6	8.6 ± 2.1	12.5 ± 2.6
体脂肪率(%)	21.3 ± 3.9	23.5 ± 4.5	19.7 ± 4.9	25.2 ± 4.9
除脂肪量(kg)	33.6 ± 3.0	38.4 ± 4.4	33.5 ± 3.6	35.5 ± 3.0
空腹時血糖値(mg/dL)	85.4 ± 6.0	86.0 ± 6.8	90.9 ± 6.2	93.2 ± 11.2
空腹時インスリン値(μU/mL)	3.6 ± 1.2	4.1 ± 1.8	3.4 ± 1.3	4.5 ± 1.7
Insulinogenic index	0.9 ± 0.6	1.0 ± 0.7	0.6 ± 0.6	0.4 ± 0.2
耐糖能異常(n, %)	4 (12.9)	2 (15.4)	11 (36.7)	0 (0.0)
骨格筋細胞内脂質(S-fat/Cre)	2.9 ± 1.3	2.9 ± 1.9	2.5 ± 1.1	3.7 ± 2.6
肝細胞内脂質量(%)	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.8 ± 2.0	0.5 ± 1.2
身体活動量(METs-h/day)	2.4 ± 1.2	3.2 ± 1.1	2.6 ± 1.4	2.9 ± 0.9
酸素摂取量(mL/kg per min)	32.6 ± 3.9	32.0 ± 4.1	33.3 ± 3.8	28.2 ± 5.2
下肢筋力(Nm/kg)	176.9 ± 31.9	159.6 ± 22.9	161.0 ± 22.3	157.2 ± 24.9
食事摂取カロリー(kcal)	1442.2 ± 439.1	1722.4 ± 309.6	1904.3 ± 482.2	1899.0 ± 429.8

平均値 ± 標準偏差、または人数(%)

BMI, body mass index; S-fat, methylene signal intensity; Cre, creatine.

Someya Y et al. J Endocr Soc. 2018 より引用、改変

考えられる。まとめると、やせた女性の中でも、筋肉の「量」の低下や「質」の低下が生じている人がおり、そのような人では上記の理由により糖尿病の発症リスクが高くなることが懸念された。

5. 結論

やせた閉経後女性では耐糖能異常をきたしている人が多く確認された。糖負荷後2時間の血糖値の上昇には、骨格筋量の低下や骨格筋細胞内脂質の築盛が関連している可能性が示唆された。

6. 論文投稿

本研究は、2018年にJournal of the Endocrine Societyに論文が掲載されました。

Someya Y, Tamura Y, Suzuki R, et al. Characteristics of Glucose Metabolism in Underweight Japanese Women. *J Endocr Soc.* 2018;2(3):279-289.

[文献]

- 1) Tsugane S, Sasaki S, Tsubono Y. Under- and overweight impact on mortality among middle-aged Japanese men and women: a 10-y follow-up of JPHC study cohort I. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2002;26(4):529-537.
- 2) Tatsumi Y, Ohno Y, Morimoto A, et al. U-shaped relationship between body mass index and incidence of diabetes. *Diabetology International.* 2012;3(2):92-98.
- 3) Sekikawa A, Tominaga M, Takahashi K, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Funagata area, Japan. *Diabetes care.* 1993;16(4):570-574.
- 4) Heianza Y, Arase Y, Kodama S, et al. Effect of postmenopausal status and age at menopause on type 2 diabetes and prediabetes in Japanese individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 17 (TOPICS 17).

Diabetes care. 2013;36(12):4007-4014.

- 5) Oya J, Nakagami T, Yamamoto Y, et al. Effects of age on insulin resistance and secretion in subjects without diabetes. *Intern Med.* 2014;53(9):941-947.
- 6) Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284(1):E7-12.
- 7) DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes.* 1988;37(6):667-687.
- 8) Kalyani RR, Metter EJ, Ramachandran R, Chia CW, Saudek CD, Ferrucci L. Glucose and insulin measurements from the oral glucose tolerance test and relationship to muscle mass. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences.* 2012;67(1):74-81.
- 9) Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *The New England journal of medicine.* 2014;371(12):1131-1141.