

氏名・(本籍)	きくちかずと (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (保健学)
学位記番号	医博甲第33号
学位授与の日付	令和2年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科専攻	医学系研究科 (保健学専攻)
学位論文題名	Assessment of body composition, metabolism, and pulmonary function in patients with myotonic dystrophy type1 (筋強直性ジストロフィー患者I型における身体組成、代謝ならびに呼吸機能に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 佐竹 将 宏 (副査) 准教授 上 村 佐知子 准教授 佐々木 誠

論文内容の要旨

研究目的

Endocrine disorders and abnormal body composition in myotonic dystrophy type 1 (DM1) are affected by energy intake above resting energy expenditure (REE). There are few studies on the association and characteristics of body composition, metabolism, and pulmonary function in patients with DM1. In addition, there were no longitudinal studies.

We aim to investigate the characteristics and relationship between body composition, REE, and pulmonary function in patients with DM1, and to examine their changes in 1 year.

(筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) 患者における安静時エネルギー消費量 (REE) 以上の過剰な摂取エネルギー量は、内分泌疾患や身体組成の異常を助長させる要因になる。DM1患者の身体組成と REE の特徴及び関連を把握することは重要である。しかし、歩行不能かつ男性 DM1患者における身体組成と REE の特徴と関連の有無は、明らかにされていない。さらに縦断研究の報告はない。

本研究の目的は、DM1患者における身体組成と REE の特徴と関連を検討し、1年間のそれらの変化を検討することである。)

対 象 ・ 方 法

The study design was a single-center, cross-sectional, and longitudinal study of body composition, REE characteristics, and pulmonary function. The period was from September 2017 to December 2018. Twenty-one male patients with DM1 (muscular disability rating scale = 5, male) and 16 healthy volunteers were registered in the study.

Body composition was measured using dual-energy X-ray absorptiometry. Fat mass index (FMI, kg/m^2), fat-free mass index (FFMI, kg/m^2), and skeletal mass index (SMI, kg/m^2) were calculated by dividing fat mass and lean body mass, both normalized to the square height, by the square height for the following regions: bilateral upper limbs, trunk, bilateral lower limbs, and whole body.

The measurements were taken breath by breath with a portable indirect calorimeter. The REE was calculated using the oxygen intake ($\dot{V}\text{O}_2$) and carbon dioxide output ($\dot{V}\text{CO}_2$) in the Weir equation. Basal energy expenditure was calculated by substituting height, weight, and age into the Harris–Benedict equation.

Cardiopulmonary function was measured looking at heart rate (HR), tidal volume (TV), respiratory rate (RR), minute ventilation ($\dot{V}\text{E}$), respiratory quotient (RQ), end-tidal carbon dioxide tension (PetCO_2), end-tidal oxygen tension (PetO_2), ventilatory equivalent for oxygen ($\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{O}_2$), ventilatory equivalent for carbon dioxide ($\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{CO}_2$), O_2 pulse ($\dot{V}\text{O}_2/\text{HR}$), inspiratory time (tI), expiratory time (tE), vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 s (FEV_1), and cough peak flow (CPF).

(研究デザインは単一施設での横断および縦断研究である。研究期間は2017年9月から2018年12月とした。対象者として歩行不能な男性 DM1患者21名および健常者16名が登録された。

身体組成の測定には DEXA 法を用い、脂肪、除脂肪量を身長²で除した脂肪量指数 (FMI, kg/m^2)、除脂肪量指数 (FFMI, kg/m^2) と四肢の除脂肪量を身長²で除した骨格筋量指数 (SMI, kg/m^2) を算出し、上肢、体幹、下肢、全身の FMI、FFMI と SMI を解析に使用した。REE の算出方法は、携帯式呼気ガス代謝モニターから得られた酸素摂取量 ($\dot{V}\text{O}_2$)、二酸化炭素排出量 ($\dot{V}\text{CO}_2$) を Weir の式に代入し、求めた。基礎エネルギー消費量 (BEE) の算出方法は、身長、体重、年齢をハリスベネディクト式に代入し、求めた。

呼気ガス分析指標と呼吸機能として、心拍数 (HR)、1回換気量 (TV)、呼吸数 (RR)、分時換気量 ($\dot{V}\text{E}$)、呼吸商 (RQ)、呼気終末二酸化炭素分圧 (PetCO_2)、呼気終末酸素分圧 (PetO_2)、酸素換気当量 ($\dot{V}\text{E} / \dot{V}\text{O}_2$)、二酸化炭素換気当量 ($\dot{V}\text{E} / \dot{V}\text{CO}_2$)、酸素脈 ($\dot{V}\text{O}_2 / \text{HR}$)、吸気時間 (tI)、呼気時間 (tE)、肺活量 (VC)、努力肺活量 (FVC)、1秒量 (FEV_1)、咳の最大流量 (CPF) を測定した。

結 果

The study enrolled male patients with DM1 ($n = 12$) and healthy male volunteers ($n = 16$). Patients with DM1 ($n = 7$) and healthy volunteers ($n = 14$) could be followed in 1 year.

The body composition of patients with DM1 was significantly higher in the FMI and significantly lower in the FFMI and SMI. The analysis of expired gas showed significantly lower $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, TV, $\dot{V}E$, and $\dot{V}O_2/HR$. The REE of patients with DM1 was significantly lower and was not associated with body composition.

Only trunk FMI and FFMI significantly decreased in 1 year. There was no significant change in REE, HR, TV, RR, VE, RQ, PetCO₂, PetO₂, tI, tE, VC, FVC, FEV1, and CPF.

(登録者の中で、男性 DM1 患者 12 名と健常者 16 名の身体組成、代謝ならびに呼吸機能を解析することができた。1 年間の縦断的検討では、DM1 患者 7 名、健常者 14 名を追跡できた。DM1 患者の身体組成は、健常者と比較して FMI が有意に高く、FFMI、SMI は有意に低値であった。呼気ガス分析指標では、 $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}CO_2$ 、TV、 $\dot{V}E$ 、 $\dot{V}O_2/HR$ が有意に低値を示した。代謝では、DM1 患者の REE は有意に低値であった。DM1 患者では REE と身体組成の関連は認めなかった。1 年間の変化では、体幹 FMI、FFMI が有意に低下した。REE では有意差を認めなかった。そのほかの HR、TV、RR、VE、RQ、PetCO₂、PetO₂、tI、tE、VC、FVC、FEV1、CPF では有意差を認めなかった。)

考 察

The low REE of patients with DM1 may be due to low $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}CO_2$. $\dot{V}O_2$ is affected by stroke volume, HR, and arteriovenous oxygen difference (AVO_2). The cause of the decrease in $\dot{V}O_2$ was considered the decrease in AVO_2 . AVO_2 reduction is caused by an increase in mixed venous oxygen content, which, in turn, is caused by impaired cardiac function and hemodynamics. $\dot{V}O_2/HR$ of patients with DM1 was significantly reduced. Therefore, it was considered that the cardiac output and the ability to take in oxygen were reduced. Cardiac function is unclear because it was not measured. However, the effects of severity and multiple organ failure were considered.

The percentage contributing to REE decreased due to decreased LBM and skeletal muscle mass in patients with DM1. Therefore, no association was found between REE and body composition.

The patient was male, unable to walk, and severe, suggesting limited results. Furthermore, body composition alone was inadequate to explain the REE reduction; therefore, high-metabolic-rate organs, such as the heart, kidneys, and liver, should be considered.

In the course of 1 year, patients with DM1 had significantly reduced trunk FFMI and FMI. However, the other parameters did not change. In the future, it is necessary to consider the long-term progress.

In this study, the cause of partial fat atrophy cannot be clarified.

There are three limitations of this study. The first is selection bias: the recruiting method was based on a single posture. The second was confounding bias: in relation to metabolism and body composition, it was necessary to consider highly metabolized organs⁶³. The third was dropout bias: we could not follow up patients with DM1 with reduced respiratory function. It may have been difficult to generalize.

(DM1患者のREEがBEEよりも低値な要因は $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ の低値が考えられた。 $\dot{V}O_2$ は1回心拍出量, HRならびに動静脈酸素較差の影響を受ける。 $\dot{V}O_2$ 低下の要因は, 動静脈酸素較差の減少が考えられた。動静脈酸素較差の減少は, 静脈血酸素含有量の増加で起こるが, 取り込まれた酸素が細胞で利用されないこと, すなわち心臓の機能や循環動態の低下により引き起こされる。両群のHRに有意差を認めなかったが, DM1患者における $\dot{V}O_2$ /HRが有意に低下していたことから, 心拍出量の低下が考えられ, 抹消組織での酸素の取り込み能力が低下したことが考えられた。心機能に関しては, HR以外の項目を測定していないために不明であるが, 対象者の重症度や多臓器不全の影響を合併した可能性が考えられた。

REEと身体組成に関連を認めなかった要因は, DM1患者のLBMや骨格筋量が少なかったことからREEに寄与する割合が減少し, REEが低値を示したことによるものと考えられた。先行研究では, DM1の基礎代謝とLBMには関連があるとされたが, 本研究では先行研究と異なった。それは, 本研究の対象者が男性, 歩行不能, 重症などで統一されていたことによる限定的な結果を示唆している。さらに, REEの減少を身体組成だけでは完全には説明することができないために, 高代謝臓器である心臓, 腎臓, 肝臓などのパラメータも考慮すべきである。

1年間の経過では, DM1患者の身体組成は体幹FFMI, FMIのみが有意に低下していた。今後は, 長期の変化を検討する必要がある。本研究では, 局所的な脂肪萎縮の要因を明らかにすることができない。

研究の限界として, 単一施設のDM1患者と健常者のリクルート方法による選択的バイアスの存在が考えられた。交絡バイアスとして, 代謝と身体組成の関連において高代謝臓器も考慮しなければいけない点が挙げられた。1年間の追跡調査で, 呼吸機能の低下しているDM1患者が追跡不能であったために, 脱落バイアスが生じていた可能性があり, 一般化することは困難である可能性が示唆された。)

結 論

Patients with DM1 had poor metabolism that was not related to body composition. FM was high and LBM was low. In the course of 1 year, not only the FFMI but also the core FMI declined. Nutrition intake according to REE is important for the medical management of patients with DM1.

The measurement of body composition and REE contributes to understanding the physical function

and nutritional status of patients with DM1.

(DM1患者の身体組成は、脂肪量が多く、除脂肪量が少ないことが明らかとなった。

DM1患者の REE は低く、身体組成との関連を認めなかった。1年間では、体幹の脂肪、除脂肪量が減少した。DM1患者の栄養管理においては、実測した $\dot{V}O_2$ や $\dot{V}CO_2$ から求めた REE と身体組成に応じた栄養バランスが重要であると考えられた。

身体組成と REE を定期的に測定することは、DM 1 患者に対して、より適切な栄養管理につながると考えられた。)

引 用 文 献

- Pruna L, Chatelin J, et al. Regional body composition and functional impairment in patients with myotonic dystrophy. *Muscle Nerve*. 44: 503-508, 2011.
- Sedehizadeh S, Brook JD, et al. Body composition and clinical outcome measures in patients with myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord*. 27: 286-289, 2017.
- Barja S, Pérez R. Clinical assessment underestimates fat mass and overestimates resting energy expenditure in children with neuromuscular diseases. *Clin Nutr ESPEN*. 15: 11-15, 2016.

論文審査結果の要旨

要旨：本研究は、歩行不能な男性の筋強直性ジストロフィー I 型 (DM1) 患者に対して、身体組成とエネルギー代謝を測定し、DM1患者では脂肪量が多く除脂肪量が少ないこと、計算式で算出した基礎エネルギー消費量 (BEE) よりも呼気ガス代謝装置から得られた安静時エネルギー消費量 (REE) が高いため実測は重要であることを示した。身体組成と REE との関連は認めなかった。また1年後には体幹の脂肪、除脂肪量のみが減少し、歩行不能な DM1患者においても身体組成の変化がみられたことがわかった。

斬新さ：身体組成に二重エネルギー線吸収測定法 (DEXA)、エネルギー代謝測定に呼気ガス代謝装置を用い、歩行不能な男性を対象とした横断および縦断研究デザインは斬新である。

重要性：身体組成を明らかにしたこと、DM1患者のエネルギー代謝の検討に呼気ガスの実測が必要であること、DM1患者では除脂肪量指数および骨格筋指数と REE との関係がみられなかったこと、1年後には体幹の脂肪、除脂肪量のみが減少したことは重要な知見である。

研究方法の正確性：対象者の性別と重症度を統一している点、DEXA および呼気ガス代謝装置を用いて身体組成、エネルギー代謝を得た点、得られた身体組成を体格で補正した解析方法、同年齢の健常成人を対照者として設定した点も正確性を追求している。

表現の明瞭性：本研究論文は，簡潔明瞭に書かれている。

以上のように，本論文は学位を授与するのに十分値する研究と判定された。