

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

ウェルナー症候群におけるサルコペニアに関する研究

研究分担者 葛谷雅文 名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学 教授

研究要旨

昨年度の報告でウェルナー症候群ではサルコペニアを高頻度で併発することを報告した。サルコペニアとインスリン抵抗性との関連が多数報告されており、今回名古屋大学に通院中のウェルナー症候群患者 4 症例の四肢骨格筋指数をはじめとする体組成とインスリン抵抗性の指標としての HOMA-R との関係を検討した。

A. 研究目的

昨年度は分担研究として、当該施設に通院中のウェルナー症候群 4 名の身体計測をバイオインピーダンス法 (InBody S10) を使用して計測し、四肢骨格筋指数 (骨格筋量(kg)÷身長(m)<sup>2</sup>)、体脂肪率などを、日本人の年齢階級別 reference data さらには Asian Working Group for Sarcopenia で定められたカットオフ値を使用して評価した。4 名のうち 3 名は著しい四肢骨格筋量の減少ならびに体脂肪率の増加を認めたが、若い男性 1 症例はサルコペニアを認めなかった。

サルコペニア、特に原発性 (一次性、加齢性) サルコペニアの要因は表 1 にある様に多数提言されているが、今なお特定されているわけではない。その中でインスリン抵抗性がサルコペニアの要因であるとの報告もある。実際、インスリン抵抗性と骨格筋量、筋力、身体機能の低下との関係も明らかされている。例えば、糖尿病の無い男性の平均 4.6 年間の前向き研究で、登録時

のインスリン抵抗性の存在と将来の筋肉量の減少との有意な関係が報告されている<sup>1)</sup>。また、70 歳以上の非糖尿病患者でインスリン抵抗性の存在と大腿四頭筋の筋肉量さらには筋量当たりの筋力の低下と有意な関係が報告されている<sup>2)</sup>。インスリンは PI3K/Akt/mTOR pathway を介してのタンパク同化を刺激する同時に、Akt から forkhead box protein O のリン酸化を誘導することにより、筋タンパク質の異化を抑制する。従って、インスリン抵抗性ならびにインスリン不足が存在すると、これら筋肉タンパク質の維持に関わるシグナルが抑制されることになる<sup>3)</sup>。

一方、骨格筋はインスリンに感受性のある最大臓器であり、糖を大量に消費することができる。従ってサルコペニアにより骨格筋量が減少した場合、糖の消費が低下することは明らかであり、耐糖能異常につながるリスクが高くなる。実際骨格筋量はインスリン抵抗性とも強い関係性があり、また 11 年間の観察で筋肉量が多い女性は糖

尿病発症リスクが有意に低値であることが報告され<sup>4)</sup>、男性の前向き研究でも筋力低下は将来の2型糖尿病発症と関連することが報告されている<sup>5)</sup>。

以上より糖尿病の存在はサルコペニアのリスクであるし、逆にサルコペニアの存在は糖尿病発症のリスクでもある。

ウェルナー症候群では高頻度で若年時よりインスリン抵抗性をともなう糖尿病を併発しやすい<sup>6)</sup>。このインスリン抵抗性の存在とウェルナー症候群のサルコペニアと関連を検討した。

**表1. Sarcopeniaの要因候補**

身体活動度↓
栄養(タンパク質)↓
筋たんぱく質同化抵抗性
骨格筋幹細胞(衛星細胞)の減少・活性化不全
神経・筋接合不全(シナプス不全)
運動ニューロンの喪失
酸化ストレス
炎症(TNF- $\alpha$ , IL-6↑)
ホルモン(GH, IGF-1, DHEA)↓
インスリン抵抗性
ミトコンドリア機能↓
apoptosis
ビタミンD↓、副甲状腺ホルモン↑
筋肉血流↓

TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ , IL-6:interleukin-6  
 GH: growth hormone  
 DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate  
 IGF-1, insulin-like growth factor-1

## B. 研究方法

### (1) 対象者

当科に通院中のウェルナー症候群4名を対象とした。4名の背景は表2に記載した。この中で患者Dは足底潰瘍などが原因で自立歩行困難であるが、他の3名は自立歩行可能で、通院可能である。

### (2) 身体計測(バイオインピーダンス法)

InBody S10(バイオスペース社)を使用して一人の測定者が計測を実施した。

四肢骨格筋量は上記の InBodyS10 を使用して四肢骨格筋指数(appendicular skeletal mass index (ASMI): 四肢骨格筋量(kg) $\div$ 身長(m)<sup>2</sup>)として評価した。脂肪の量は脂肪量(kg)を身長で補正した全脂肪指数(全脂肪量(kg) $\div$ 身長(m)<sup>2</sup>)、さらには体脂肪率(全脂肪量(kg) $\div$ 体重 $\times$ 100(%))で評価した。

### (3) インスリン抵抗性

HOMA-Rを以下のように計算した。早朝空腹時血中インスリン濃度 $\times$ FBS(早朝空腹時血糖) $\times$ 1/405。

(倫理面への配慮)

十分検査の目的、また匿名でデータの使用がされることにつき主治医より説明し、インフォームドコンセントを取得したうえで検査を実施した。

## C. 研究結果

**表2. 4症例の背景、身体計測値とHbA1c、HOMA-R値**

case	gender	age (yrs)	height (m)	body weight (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	walking ability	ASMI (kg/m <sup>2</sup> )	fat mass index (kg/m <sup>2</sup> )	percent body fat (%)	HbA1c (%)	HOMA-R
A	female	49	1.53	40.5	17.3	need cane	5.51	6.07	35	6.3	6.47
B	male	43	1.51	48.0	21.1	no problem	8.38	5.39	25.7	5.7	3.18
C	male	52	1.57	51.0	20.7	no problem	5.19	10.39	50.1	6.6	3.63
D	male	70	1.52	44.0	19.0	wheelchair	5.54	7.96	41.9	7.6	6.20

(1) 4症例の背景

表2に4症例の背景、さらに身体計測値ならびに HbA1c 値と HOMA-R 値を示す。ケースAのみ女性で、昨年度報告したがケースB以外は ASMI 値は Asian Working Group for Sarcopenia で定められた骨格筋萎縮のカットオフ値、男性： $<7.0\text{kg/m}^2$ 、女性 $<5.7\text{kg/m}^2$ を下回っている。またケースB以外は糖尿病、または耐糖能以上と診断されている。しかし、HOMA-R 値は全症例で高値をしめし、4症例ともインスリン抵抗性の存在を認めた。特にケースA、Dは6以上と高値であった。

(2) HOMA-R 値と体組成

4症例を HOMA-R を6以上と4未満の2群わけ、ASMI、脂肪指数ならびに体脂肪率を図1に示す。たかだか4症例の検討のため統計的歯評価ができないが、図からみて明らかな関係はなさそうである。しかし、case B と case C に注目すると HOMA-R とは無関係ではあるが、ASMI が高値であると逆に fat mass index や体脂肪率が低く、逆も同様なことが見て取れる。

(3) HOMA-R 値と年齢

図2に年齢と HOMA-R との関係をしめす。男性のみの3症例の検討では相関係数、

図1. HOMA-R値と体組成

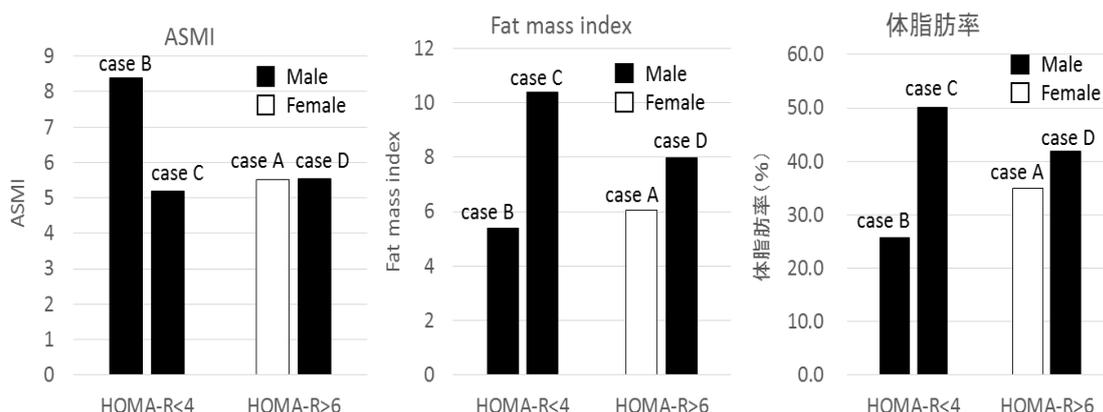
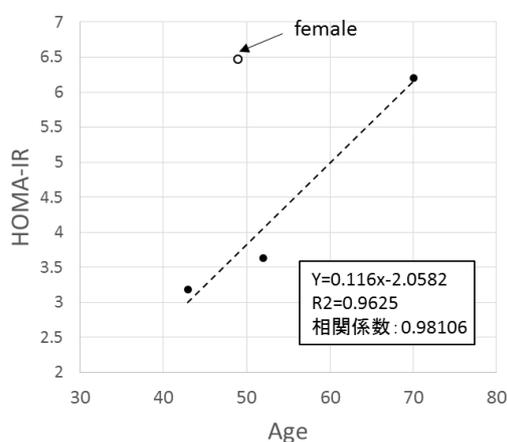


図2 HOMA-Rと年齢



0.981、近似式の決定係数 0.9625 と年齢と HOMA-R との正の関係はありそうである。しかし、女性はこの近似式から逸脱しており、性による相違がある。

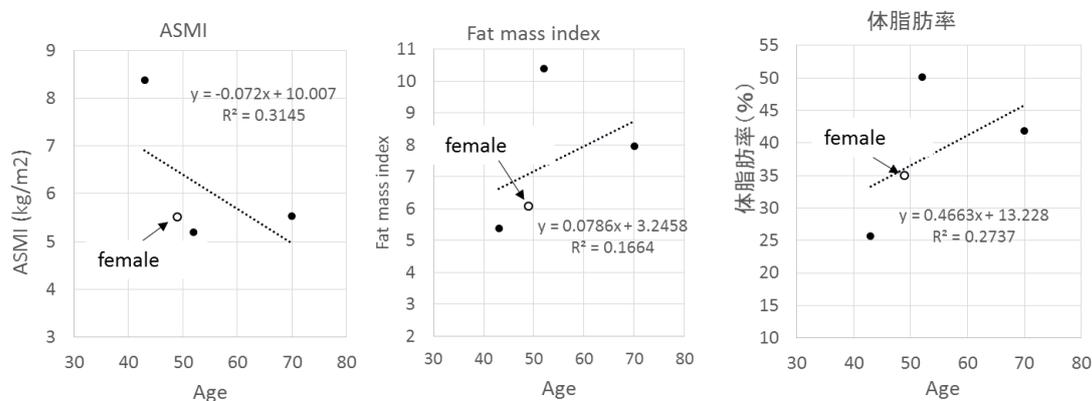
(4) 年齢と体組成

図3に4症例の年齢と体組成 (ASMI、fat mass index、体脂肪率) との関係を示すが、明らかな年齢との関係はなさそうで、女性を除いたとしても同様である。

D. 考察

以上より、ウェルナー症候群ではたとえ

図3. 年齢と体組成



糖尿病がなかったとしても HOMA-R は全例 3 以上を示し、インスリン抵抗性の存在を認めた。また性差はあるものの年齢とインスリン抵抗性との関連を認めた。

一方、インスリン抵抗性の程度と骨格筋量 (ASMI) との明確な関連は認められなかった。また、年齢と骨格筋量ならびに体脂肪量との関係も見出すことができなかった。これらのことより、ウェルナー症候群の骨格筋量低下とインスリン抵抗性との関係は明らかではなく、それ以外の要因がウェルナー症候群における骨格筋量低下を誘導している可能性が高いと思われた。また骨格筋量低下がウェルナー症候群のインスリン抵抗性の誘因になっていることも今回の検討からは否定的であった。

しかし、今回の検討は 4 症例のみの検討であり、十分な統計的解析を行うことができていない。さらには女性が一人しか含まれておらず、性差についての検討もできなかった。いずれにしても、さらに症例を増やしての検討が必要であり、今回の結果の解釈も慎重にすべきである。

#### E. 結論

今回検討したウェルナー症候群の 4 症例

では全例インスリン抵抗性を認めた。インスリン抵抗性の程度と年齢との関連は認められたものの、インスリン抵抗性の程度と骨格筋量との関係は明らかではなかった。

#### 文献

- 1) Lee CG et al: Association between insulin resistance and lean mass loss and fat mass gain in older men without diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 59:1217-24, 2011.
- 2) Barzilay JI et al: Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in nondiabetic adults aged  $\geq 70$  years. *Diabetes Care.* 32:736-8, 2009.
- 3) Wang X et al: Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology.* 147:4160-8, 2006.
- 4) Larsen BA et al: Association of muscle mass, area, and strength with incident diabetes in older adults: The Health ABC Study. *J Clin Endocrinol*

Metab. 101:1847-55, 2016.

- 5) Li JJ et al: Muscle grip strength predicts incident type 2 diabetes: Population-based cohort study. Metabolism. 65:883-92, 2016
- 6) 横手幸太郎 竹本 稔. 早老症 . 日老医誌 2013 ; 50 : 417-427

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

1. 実用新案登録

特になし

2. その他

特になし