

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

ウェルナー症候群の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

分担研究者の外来に通院するウェルナー症候群患者7名の四肢骨格筋量を測定し、身長で補正した四肢骨格筋指数との関連因子を検索した。四肢骨格筋指数は体脂肪率や内臓脂肪面積との間に負の関連を認めた。一方、インスリン抵抗性指標としてのHOMA-Rとの関連は認めなかった。7症例のうち、1症例のみ、継続してレジスタンス運動を実施している対象者には骨格筋量の減少を認めず、ウェルナー症候群においてもレジスタンス運動の継続はサルコペニア予防につながる可能性が示唆された。

A. 研究目的

サルコペニアとは加齢により著しく骨格筋量が減少しかつ筋力または身体機能が低下した状態を指す。一般的に70歳までに20歳台に比較すると骨格筋面積は25~30%、筋力は30-40%減少し、50歳以降毎年1~32%程度筋肉量は減少すると一般に言われている。加齢とともに起こる骨格筋量の低下は骨格筋線維の減少ならびに個々の筋線維の萎縮による。さらに骨格筋線維の減少は主に速筋であるタイプIIa（速筋、白筋）の減少であることが知られる。サルコペニアは加齢以外特別な要因がない一次性（加齢性）サルコペニアと不活発（廃用）や疾病（進行した悪性腫瘍や臓器不全）や低栄養に伴う骨格筋量ならびに筋力、身体機能が低下した二次性サルコペニアに分類される。

サルコペニアの存在は高齢者に転倒や身体機能障害、要介護状態、フレイルのリス

クになることが知られ、日本においては介護予防の点からも近年重要視されている。

以前、我々の外来に通院しているウェルナー症候群の患者4名の骨格筋量に関する報告を行ったが、症例数が少ないこともあり、このウェルナー症候群の病態とサルコペニアとの関連を明確にすることができなかった。その後、新たに3名の症例が外来に通院することになり、その3症例のデータをまとめて、この病態とサルコペニアとの関連を新たに報告する。

なお、本来、サルコペニアの診断は四肢骨格筋量の低下を必須として、歩行速度、握力の低下のいずれかが存在する場合である。しかし、ウェルナー症候群の患者の中には足底潰瘍や足底の胼胝などの存在により、通常の歩行能力が把握できないケースがあること。さらには手指の関節変形により握力辞退を測定できないケースが存在することもあり、主に四肢骨格筋量の評価を

サルコペニア診断に使用した。

B. 研究方法

(1) 対象者

当科に通院中のウェルナー症候群7名を対象とした。7名の背景は表1に記載した。

表1. 7名の背景

case	gender	age (yrs)	height (m)	body weight (kg)	BMI (kg/m ²)	walking ability
A	male	70	1.52	44.0	19.0	wheelchair
B	male	52	1.57	51.0	20.7	independent
C	male	45	1.51	48.0	21.1	independent
D	male	43	1.63	51.5	19.4	independent
E	female	49	1.53	40.5	17.3	need cane
F	female	48	1.47	47.5	18.0	independent
G	female	39	1.48	39	17.8	independent

なお、長年通院している患者もおり、基本的には、年齢を含め初めて四肢骨格筋量を定量した時点のデータを提示した。この中で患者Aは足底潰瘍などが原因で自立歩行困難であるが、他の6名は少なくとも計測時には歩行可能で、通院可能であった。

(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)÷身長(m)²) として評価した。ASMI のカットオフ値は Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) の提言したバイオインピーダンス法による骨格筋指数のカットオフ値、<7.0 kg/m² (男性)、<5.7 kg/m² (女性) を用いた。

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) ÷身長(m)²)、

さらには体脂肪率 (全脂肪量 (kg) ÷体重 ×100 (%)) で評価した。

(3) 採血は9時間以上の絶食後に実施した。

(4) 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)×FBS (早朝空腹時血糖) × 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。

また本研究は名古屋大学医学部の倫理審査を受け、承認されている。

C. 研究結果

(1) 対象者の背景

当大学病院、老年内科の分担研究者の外来に現在通院している、ウェルナー症候群患者7名である。表1に患者背景を表すが、今回は横断的な解析を用いるため、年齢、ならびに各データは調査が行われた時点のものである。男性4名、女性3名、計7名である。年齢は30歳代から70歳代までで、総じて低身長でしかも BMI は最高でも 21.1kg/m²で、やせ型がほとんどである。

(2) 四肢骨格筋量ならびに体脂肪率

男女別 ASMI と年齢との関係を図1に示した。男性の一症例 (ケース C) 以外、他の6症例は全て70歳の一例を除き 30歳代~50歳代にもかかわらず AWGS のカットオフ値未満であり、骨格筋量の低下を認めた (図1)。

図1. 男女別年齢と骨格筋指数の分布(破線はAWGSのカットオフ値)

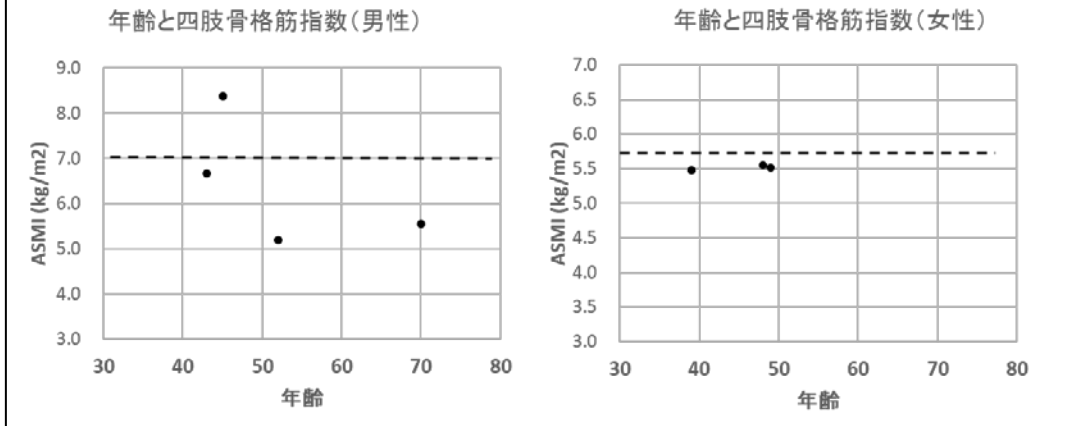
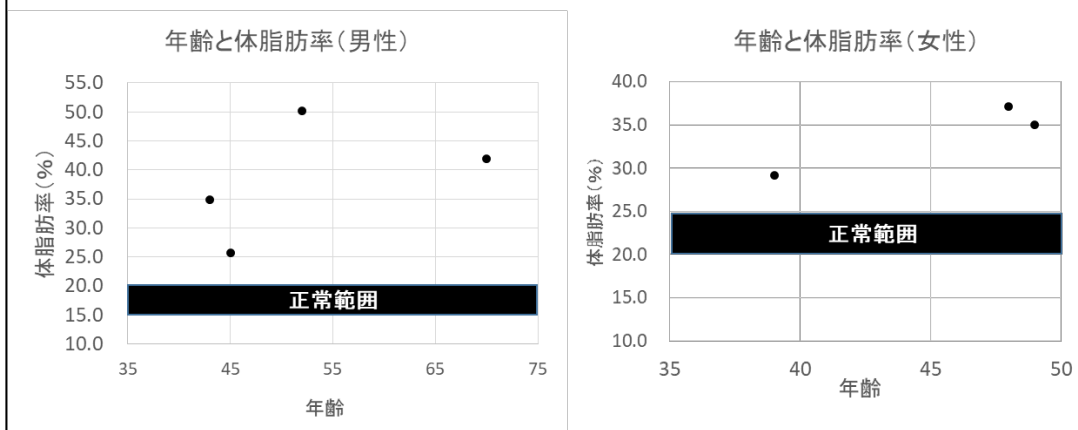


図2. 男女別年齢と体脂肪率の分布(黒い部分は体脂肪正常範囲)



さらに体脂肪率は高値であり、男性女性とも通常の体脂肪率（男性：15～20%、女性 20～25%）を上回っていた（図2）

ASMI と体脂肪率の関係は男女で異なり、男性では有意な負の関係、すなわち体脂肪率が増加すると ASMI は減少し ($R = -0.970$, $R^2 = 0.9341$, $p = 0.034$)、一方女性では逆に体脂肪率が増加するにつれ、骨格筋指数が増加した ($R = 0.941$, $R^2 = 0.8847$, $p = 0.221$)。男性は有意差を認めるも女性では有意な関係ではなかった（図3）。

(3) 採血データ

採血データからは多くが軽度の糖尿病、

または耐糖能異常が存在し、FBS: 115.4 ± 21.0 mg/dl、HbA1c: $6.53 \pm 0.67\%$ 、Insulin: 15.7 ± 5.6 μU/ml)、HOMA-R: 4.42 ± 1.6 （それぞれ平均±標準偏差）であった。

(4) 骨格筋指数との関連する因子

骨格筋量は当然、年齢や性と強い関連があることが想定されるため、今回年齢と性で補正した偏相関を求めた（表2）。ASMI との関連で見ると、体脂肪率ならびに内臓脂肪面積との間に有意な関係、または傾向を認めた（体脂肪率： $r = -0.879$, $p = 0.05$; 内臓脂肪面積： $r = -0.870$, $p = 0.055$ ）。

ASMI とインスリン抵抗性との関連を疑

図3. 男女別骨格筋指数と体脂肪率の関係

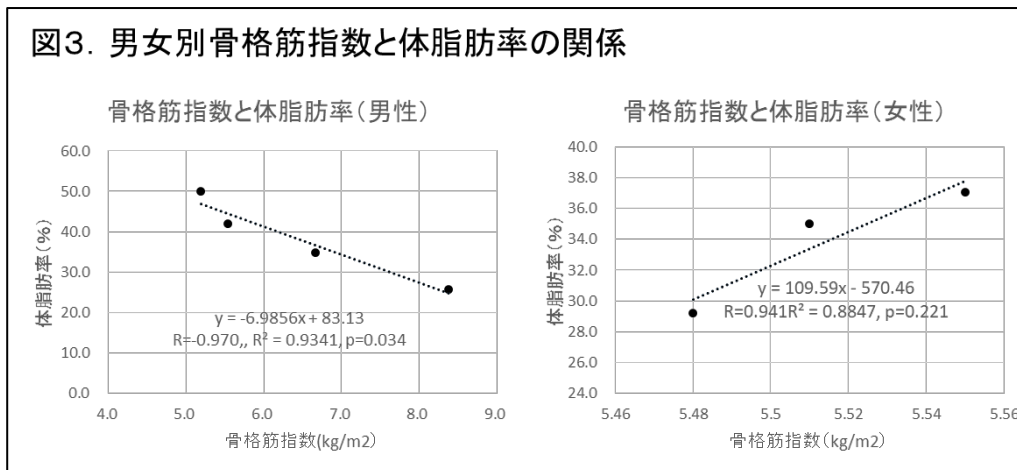


表2. 偏相関係数(性、年齢で調整)

制御変数			ASM index (kg/m ²)	Total fat mass index (kg/m ²)	Body fat (%)	Visceral fat area (cm ²)	Insulin	HOMA-R
age & sex	ASM index (kg/m ²)	相関	1.000	-.772	-.879	-.870	.152	-.097
		有意確率(両側)		.126	.050	.055	.808	.877
	Total fat mass index	相関	-.772	1.000	.981	.975	-.572	-.361
		有意確率(両側)	.126		.003	.005	.314	.550
	Body fat (%)	相関	-.879	.981	1.000	.993	-.489	-.254
		有意確率(両側)	.050	.003		.001	.403	.680
	Visceral fat area (cm ²)	相関	-.870	.975	.993	1.000	-.421	-.179
		有意確率(両側)	.055	.005	.001		.480	.773
	Insulin	相関	.152	-.572	-.489	-.421	1.000	.964
		有意確率(両側)	.808	.314	.403	.480		.008
	HOMA-R	相関	-.097	-.361	-.254	-.179	.964	1.000
		有意確率(両側)	.877	.550	.680	.773	.008	

い、HOMA-R との関係も検討したが、表 2のごとく、関連を認めなかった。

D. 考察

我々の7名のウェルナー患者では70代の一人を除き非高齢者であったが、40代の男性一人を除き、全員ASMIはサルコペニア診断のカットオフ値未満であり、年齢から考えても四肢骨格筋量の低下は明らかであった。サルコペニアの診断には通常四肢骨格筋指数を必須として筋力(握力など)、または身体機能(歩行速度など)の低下を伴う場合とされる。しかし、ウェルナー症

候群患者では足底の難治性潰瘍の存在ならびに手指関節の変形を伴うケースがあり、全例に実施することができず、今回は歩行速度、握力などの測定値は使用せず、四肢骨格筋量のみを指標とした。

一方、体脂肪量の指標として体脂肪率を使用した。全例適正と思われる割合よりも高値を示した。ただ、骨格筋指数と体脂肪率との関係は性差があり、男性では4例の検討では有意な負の関係を認めたが、女性では正の関係を認めた(有意差なし)。ただ、女性のASMIは3例とも大変近接しており、さらに症例数が少なく、この解析の

正確性に関しては疑問が残る。

年齢、性で調整した偏相関係数では ASMI は確かに体脂肪率と負の関係にあり、また有意差はないものの内臓脂肪面積とも負の傾向を認めた。以上より、ウェルナー症候群では四肢骨格筋量と脂肪量とは負の関係にありそうである。

加齢性サルコペニアの一つの要因としてインスリン抵抗性が知られる。インスリンの骨格筋におけるシグナルは筋肉における筋タンパク同化を誘導し、筋肉における筋タンパク質の合成に重要な役割を果たしていることが想定されている。加齢とともにインスリン抵抗性が起こり、それが加齢性サルコペニアのいくつか考えられている要因の一つである。また糖尿病自体がサルコペニアのリスクであることが報告されているが、その機構としてもインスリン抵抗性が上がっている。

しかし、今回インスリン抵抗性の指標として HOMA-R を用いたが、確かに全例 3 以上であり、インスリン抵抗性は存在したが、ASMI との有意な関係は認めなかった。この結果より、ウェルナー症候群における骨格筋量減少とインスリン抵抗性との直接的な関連は否定的であるように思われる。

今回ケース C の 45 歳の男性だけは、ASMI の低値を認めなかった。ケース C は学生時代からレジスタンス運動を継続している対象者であった。このことはウェルナー症候群の骨格筋量の減少が根本的には老化そのものによるとしても、継続的な筋肉への刺激、負荷により予防できる可能性を示唆している。

ウェルナー症候群による骨格筋量の減少は、移動能力の減退、活動の低下に直結し、

また転倒リスクを上げることも想定され、ウェルナー症候群のサルコペニアの予防対策は大変重要であると思われる。上記の継続したレジスタンス運動を実施している症例は、今後のサルコペニアの予防対策の参考になる可能性がある。

E. 結論

ほとんどのウェルナー症候群では四肢骨格筋量が減少していた。筋肉量と体脂肪率とは負の関係にあった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 井上 愛子, 成 憲武, 朴 麗梅, 五藤 大貴, 小笠原 真雄, 葛谷 雅文. 老化促進マウス(SAMP10)における若齢骨髄移植による加齢性筋萎縮の予防効果. 第 4 回日本サルコペニア・フレイル学会 10 月 15 日 京都五藤 大貴, 成 憲武, 井上 愛子, 小笠原 真雄, 葛谷 雅文. Cardiotoxin による骨格筋障害後の修復・再生における GFX の役割に関して第 4 回日本サルコペニア・フレイル学会 10 月 14 日 京都
- 2) 小笠原 真雄(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), 成 憲武, 井上 愛子, 五藤 大貴, 葛谷 雅文. 骨格筋障害後のカテプシン K の役割及びその機序に関して. 第 4 回日本サルコペニア・フレイル学会 10 月 14 日 京都

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を

含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし