

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

分担研究者の担当であるウェルナー症候群に関するサルコペニアに関するガイドラインの改訂を実施した。サルコペニアの診断法は 2010 年に the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)が骨格筋量の低下を必須とし、筋力または歩行速度などの身体機能の低下がある状態と提言した。それ以降 Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) がアジア独自のカットオフ値を提案した。EWGSOP は EWGSOP2 として 2019 年に改訂版を報告し、簡便な質問票でスクリーニングし、それに続く筋力評価（握力または椅子立ち上がり検査）の評価で probable サルコペニアと診断することを提案した。しかし、ウェルナー症候群の患者の多くは足底潰瘍が存在し、歩行が不自由であるケースや手指の変形により握力測定が正確にできないケースがあり、本報告では筋肉量での評価が主要評価となる。

A. 研究目的

はじめに サルコペニアについて

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<sup>1)</sup>。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 1-2%程度筋肉量は減少すると一般に言われている<sup>2)</sup>。さらに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<sup>2)</sup>。サルコペニア（sarcopenia）は造語であり、ギリシャ語で肉という意味の”sarco”と、欠

乏という意味の”penia”から出た言葉である<sup>1,2)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>3)</sup>。

サルコペニアの診断法は 2010 年に the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)が骨格筋量の低下を必須とし、筋力または歩行速度など

の身体機能の低下がある状態と提言した<sup>1)</sup>。それ以降 Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) がアジア独自のカットオフ値を提案した<sup>4)</sup>。EWGSOP は EWGSOP2 として 2019 年に改訂版を報告し、簡便な質問票でスクリーニングし、それに続く筋力評価（握力または椅子立ち上がり検査）の評価で probable サルコペニアと診断することを提案した<sup>5)</sup>。

## B. 研究方法

### (1) ウェルナー症候群

ガイドライン作成に当たり、Medline に掲載されている論文を検索した。Keywords: Werner's syndrome, skeletal muscle mass, sarcopenia を使用し、検索した。

なお、上記のようにサルコペニアの診断は骨格筋量の定量が特別な装置（BIA 法: Bioelectrical Impedance Analysis や DXA 法: Dual Energy X-ray Absorptiometry）が無いとできないこともあり、近年筋肉量評価は必ずしも必須とせず、筋力ならびに身体機能（歩行速度、椅子立ち上がり）などを重視する傾向にある。しかし、ウェルナー症候群の患者では手指の変形があり握力の精確な測定ができなかったり、足底潰瘍のために歩行や規律が難しかったりするケースはまれではない。そのため自験例では BIA 法を使用した四肢骨格筋量 (kg) を身長 (m) の二乗で除した四肢骨格筋指数を用いて評価している。

さらに自験例の対象者に対しては調査の説明を文章で行い、書面での同意を得て検査を大なった。また本研究は名古屋大学の臨床倫理審査の承認を経て実施している。

### (倫理面への配慮)

研究に関して文章で説明し、書面にての同意を得た。また本研究は名古屋大学医学臨床研究倫理審査の承認（承認番号: 2018-0015）を得て実施した。

## C. 研究結果

**CQ1. ウェルナー症候群では早期に四肢骨格筋量が低下し、若くしてサルコペニアになりやすいか？**

**A1. ウェルナー症候群では成年期(40 歳未満)においても高頻度で四肢骨格筋量の低下が起こる。その要因は不明であるが、習慣的レジスタンス運動により骨格筋量の低下を認めない症例も存在していることより、適切な介入により予防できる可能性がある。**

## D. 考察

ウェルナー症候群と骨格筋に関する論文は検討した限り 2017 年に日本から報告された一本のみである<sup>6)</sup>。その報告では 9 名のウェルナー症候群、男性 4 名、女性 5 名、平均年齢  $48 \pm 8.8$  歳 (SD) (39 歳から 60 歳) を対象に、AWGS の提言したサルコペニアの診断基準（二重エネルギー X 線吸収測定法にての四肢骨格筋指数（四肢骨格筋量 (kg)  $\div$  身長 (m)<sup>2</sup>）:  $< 7.0 \text{ kg/m}^2$  (男性)、 $< 5.4 \text{ kg/m}^2$  (女性) ならびに握力:  $< 26 \text{ kg}$  (男性)、 $< 18 \text{ kg}$  (女性))<sup>4)</sup> を使用し、四肢骨格筋指数の低下ならびに握力低下を指標としてサルコペニアとして診断している。

握力に関してはこの基準を満たしていない症例が男性 4 例中 2 例存在したが、骨格筋量の指標である骨格筋指数は全てカット

オフ値以下であった。同研究では同時に内臓脂肪の蓄積（腹部 CT で評価）を評価しているが、9名の年齢を考慮した検討では骨格筋量の低下は内臓脂肪の蓄積する以前にも認められた。全例運動機能自体が低下していたが、糖尿病の有無別の検討では糖尿病を発症している対象者で体格指数が高値で内臓脂肪が多いものの、骨格筋指数に関して両群で差を認めなかった。

自験例ではあるが、8名のウェルナー症候群（平均年齢  $52.1 \pm 6.2$  歳、39歳から70歳、男性4例、女性4例）のバイオインピーダンス法にて骨格筋指数を検討したところ、一例の男性を除いて7例は基準値（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は  $< 7.0 \text{ kg/m}^2$ （男性）、 $< 5.7 \text{ kg/m}^2$ （女性）<sup>5)</sup>を下回った。一例は43歳の男性で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<sup>7)</sup>。

上記の様に通常加齢に伴うサルコペニアは骨格筋線維の減少（特に速筋）ならびに個々の筋線維の萎縮を伴うが、ウェルナー症候群症例の筋生検による詳細な検討がなく、ウェルナー症候群患者においても同様な変化があるかどうかは不明である。またサルコペニアの診断は上記の四肢骨格筋量の低下を必須項目として、筋力または身体機能（歩行速度など）を併せ持つ場合とされる<sup>1,4)</sup>。一方で上記のように EWGSOP2 では筋肉量定量化の必須化を外し、むしろ筋力の評価を重視する診断法を提示してきている。ウェルナー症候群では難治性足底潰瘍を起しやすく、歩行速度の計測ができないケースがあり、また手指変形などを伴うケースもあり握力測定自体が困難なケース

があり、筋肉のパフォーマンス診断が必ずしも容易ではないこともあり、今後ウェルナー症候群におけるサルコペニアの診断法に関して考慮する必要がある。

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がる、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と、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っても、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

以上より、ウェルナー症候群では高頻度で 40 歳前に既に骨格筋量の低下が起こって

いる。その要因に関してはなお不明であるが、骨格筋自体の加齢の進行、代謝異常、炎症、または身体機能低下により活動量の低下など様々な可能性があるが、今後の研究の進展に期待したい。一方で上記の例のようにサルコペニアを認めない例も存在することより、適切な介入（レジスタンス運動など）により予防できる可能性も示唆された。

## 引用文献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39:412-23
- 2) 葛谷 雅文. 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. *日老医誌* 46: 279-85, 2009.
- 3) サルコペニア診療ガイドライン 2017 年版、サルコペニア診療ガイドライン作成委員会（編集）ライフサイエンス出版、2017 年 12 月 25 日
- 4) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Feb;15(2):95-101.
- 5) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31.
- 6) Yamaga M, Takemoto M, Shoji M, et

al. Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging. *Aging* (Albany NY). 2017 Jul 19;9(7):1738-1744.

7) Kuzuya M. unpublished observation.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Kuzuya M, Inoue A, Cheng XW. Role of exercise on the skeletal muscle-regenerative actions in a senescence-accelerated mouse prone 10 (SAMP10). The 14th International Symposium on Geriatrics and Gerontology. 1st December, 2018, Education and Innovation Center, National Center for Geriatrics and Gerontology

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