

研究結果報告書

2017年1月2日

<研究課題>

遺伝性早老症ウェルナー症候群における骨格筋量、筋力、内臓脂肪蓄積が日常生活活動度や生活の質に与える影響、並びに栄養・運動療法による介入効果に関する検討

代表研究者 千葉大学 大学院医学研究院 細胞治療内科学
准教授 竹本 稔

【まとめ】

健康長寿を妨げる要因として加齢に伴う骨格筋量の低下（サルコペニア）、サルコペニアに肥満を伴ったサルコペニア肥満が挙げられる。

本研究では遺伝性早老症ウェルナー症候群（WS）においてもサルコペニアに内臓脂肪蓄積が加わることにより、日常生活活動度（ADL）、生活の質（QOL）が低下することが示唆された。今後は、サルコペニアや内臓脂肪蓄積に対して早期に介入することが、WS や一般の高齢者のADL、QOL の向上につながるかを検証する必要がある。

1. 研究の目的

我が国は超高齢社会に突入し、今後も高齢者比率は増加の一途が見込まれている。このような背景の下、これからの医療・医学の大きな課題は、ADLやQOLを保った高齢者を増やしてゆくことであり、「健康長寿」の達成である。

この健康長寿を妨げる大きな要因は認知症であり、さらに加齢に伴う骨格筋量の低下（サルコペニア）、サルコペニアに肥満を伴ったサルコペニア肥満、フレイルなども挙げられる。

これまで我々は、「ヒトの老化モデル疾患」とされる遺伝性早老症ウェルナー症候群（WS）の研究を行ってきた。平成21～25年度の厚生労働科学研究では全国疫学調査を行い、新たに396症例のWS患者を把握することができた。そして196症例の臨床所見に基づき、WSの診断基準改定と治療指針を完成した。

WSでは四肢筋量、筋力が低下し、さらに内臓脂肪が蓄積するサルコペニア肥満を呈することが知られている一方で、サルコペニア肥満がWSのADLやQOLに与える影響や、さらには栄養や運動療法による介入効果は明らかではない。そこで本研究はWSにおける骨格筋量、筋力、内臓脂肪蓄積を評価しADLやQOLに与える影響を評価することとした。

2. 研究方法

サルコペニアとADL、QOLとの関連：千葉大学医学部附属病院 通院中のWS患者9名を対象とし、健康関連QOLをSF-36（Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey）を用いて検討し、ADLに関してはロコモ度テスト（立ち上がりテスト、2ステップテスト、ロコモ25）とBarthel Indexを用いて検討した。その他の臨床所見としては身長、体重、血圧を測定し、内臓脂肪面積（visceral fat area: VFA）は臍高部CTを用いて、筋肉、脂肪量は全身DEXA法（dual-energy X-ray absorptiometry）にて評価し、さらに採血にて血算、生化学などを測定した。

統計は各指標の相関はPearson相関分析、Spearmanの順位相関分析を用い、2群間比較はWelchのt検定、カイ2乗検定をJMP Pro12 software（SAS Institute Japan, Tokyo, Japan）を用いて施行した。

3. 研究の成果

3-1 サルコペニアの評価

40歳代を含む全例で骨格筋指数（SMI）の低下を認め（ 4.0 ± 0.6 （平均±SD） kg/m^2 ）、男女ともにアジア人のサルコペニアの診断基準を下回っていた。

3-2 内臓脂肪面積の評価

9例の平均体格指数（body mass index: BMI）は $17.3\text{kg}/\text{m}^2$ であり、BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ を超える肥満症例はなく、9例中5例で日本人のりい瘦基準のBMI $18\text{kg}/\text{m}^2$ 未満を下回っていた。

一方で、VFAは平均 $93 \pm 60.2\text{cm}^2$ であり、9例中4例でVFA 100cm^2 を超え、内臓脂肪蓄積が観察された。

3-3 ADL評価

- 2ステップテスト < 1.1、
- 立ち上がりテスト \geq 両側 20cm
- ロコモ25 \geq 16

のいずれかを満たした場合に著明な運動機能障害ありと判断した結果、2ステップテスト平

均 0.86、ロコモ 25 平均 44 とほぼ前例で著名に運動機能が低下していた。

3-4 QOL 評価

SF-36 とは健康関連 QOL を測定するための包括的尺度であり、身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康の 8 つの健康概念を測定するための 36 の質問項目から成り立つアンケートであるが、8 項目のうち、全ての項目で WS 患者の平均は日本国民標準偏差値の 50 を下回っており、その中でも身体機能のスコアが平均 12 と著しく低下していた。

3-5 WS 患者の ADL、QOL 低下に寄与する因子の解析

これまでの結果より、遺伝性早老症 WS 患者の ADL、QOL は著しく低下していることが明らかとなった。WS 患者の早老機序はまだ十分に明らかではなく、また遺伝子治療など根本的な治療法も確立していない。このような背景の下、WS 患者の ADL、QOL 低下に寄与する因子を明らかにすることは、少なくとも ADL、QOL を向上させるための一助になる。そこで、これまでの検討事項との相関を検討した所、少なくとも著しい SMI の低下と ADL、QOL 低下との間に相関を認めなかった。SMI の低下は比較的若年齢から生じており、代償機構が働いていると考えられた。一方で、内臓脂肪面積は ADL 調査の中でも、他覚的な調査項目である 2 ステップテストと、QOL 調査の身体機能と有意な負の相関が観察された ($r = -0.91$, $p = 0.01$, $r = -0.83$, $p = 0.039$)。内臓脂肪蓄積は 40 代後半から生じることが、今回の 9 症例の観察から推察され、内臓脂肪蓄積に伴い体重、BMI のわずかな増加が WS 患者の ADL、QOL 低下に寄与する可能性がある。

ADL、QOL 低下させる要因として、WS 患者では高率に下肢に難治性潰瘍を合併することが報告されており、今回の症例においても、ほぼ全例に胼胝、下肢潰瘍を有していることから、わずかな荷重増加が「痛み」の増加につながった可能性がある。しかしながら、今回は下肢潰瘍の程度や痛みに関する他覚的な所見を取得しておらず、今後の検討課題である。

3-5 内臓脂肪面積が代謝、ADL、QOL に及ぼす影響に関して

最後に内臓脂肪面積を非蓄積群 (100cm² 未満、5 例) と蓄積群 (100cm² 以上、4 例) に分けて糖尿病、高血圧、脂質異常症の有無、ADL、QOL に関して 2 群間比較を行った。その結果、内臓脂肪蓄積群では年齢が高く、糖尿病患者が

多く、2 ステップテストのスコアが有意に低値であった。

4. 今後の課題

これまでの検討をまとめると、WS では若年齢から SMI が減少し、VFA の蓄積が加わることにより ADL、QOL 低下するとともに糖代謝が悪化する可能性がある。この仮説を証明するためには、若年齢患者の前向き、長期的な検討が今後必要であり、早期からサルコペニアや内臓脂肪蓄積に対して介入することにより、ADL、QOL が改善することを証明する必要がある。

5. 研究成果の公表方法

本研究は現在、論文を投稿中である。

以上