

氏 名	真 山 英 徳
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 681 号
学位授与年月日	令和 5 年 3 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	高齢者におけるサルコペニアの新たな診断指標としての全血スperlミン/ スperlミジン比の検討
論文審査委員	(委員長) 教授 石 川 鎮 清 (委 員) 教授 竹 下 克 志 講師 阿 江 竜 介

論文内容の要旨

1 研究目的

サルコペニアの早期診断と治療介入は、患者の QOL と予後を改善するが、サルコペニアの診断は多くの要因を評価する必要があるため複雑である。そのため、発症リスクを予測する手法を開発し、簡便かつ正確にサルコペニアを診断することが重要である。天然ポリアミンのスperlミジン (SPD)、スperlミン (SPM) は多くの生理活性に関与しており、血中ポリアミンと健康状態との関連は以前から報告されている。本研究では、血中ポリアミン濃度（特にスperlミン／スperlミジン比 [SPM／SPD 比]）がサルコペニアの診断・予測マーカーとして使用可能かどうかを検討した。

2 研究方法

研究参加者は、70 歳以上の南魚沼市民病院に通院する外来患者および同院が往診診療を担当している特別養護老人ホームの入所者とした。研究参加にあたり、書面での同意を得た。サルコペニア関連の各種パラメータ、全血 SPD 濃度、SPM 濃度を測定し、SPM/SPD 比を算出した。サルコペニアの診断基準を満たさない参加者は、非サルコペニア群に分類した。さらに、非サルコペニア群は、準サルコペニア群（骨格筋量の減少、筋力や身体活動の低下のいずれかがある参加者）と健常群（骨格筋量の減少、筋力や身体活動の低下のいずれもない参加者）に細分化した。非サルコペニア群とサルコペニア群の 2 群間比較でサルコペニアに関連する因子について検討した。また健常群、準サルコペニア群とサルコペニア群の 3 群間比較では、サルコペニアに関連した進行因子を検討した。なお健常、準サルコペニア、サルコペニアの順にサルコペニアが進行していると考えて解析を行った。

3 研究成果

解析対象は 182 名（男性：38%、年齢：83 [76-90] 歳）であった。サルコペニア群では非サルコペニア群に比べ、SPD が高く（中央値：7.02 vs. 5.63; $p = 0.002$ ）、SPM/SPD 比が低かった（中央値：0.49 vs. 0.57; $p < 0.001$ ）。サルコペニア群、非サルコペニア群、及び準サルコペニア群では、加齢と SPD、SPM、SPM/SPD 比は関連しなかった。しかし、健常群では加齢とともに

SPD は有意に低下し ($p = -0.367$; $p = 0.005$)、SPM/SPD 比は有意に上昇していた ($p = 0.342$; $p = 0.010$)。非サルコペニア群を比較対象とした多変量ロジスティック回帰分析を用いた SPD・SPM とサルコペニアとの関連の検討では、SPD と SPM はそれぞれ OR = 1.481 (95%信頼区間(CI): 1.073-2.044)、OR=0.502 (95%CI: 0.299-0.842) であり、サルコペニアと関連していた。SPM/SPD 比とサルコペニアの関連の検討では、SPM/SPD 比は OR=0.033 (95%CI: 0.002-0.557) とサルコペニアと関連していた。健常群を比較対象とした多変量ロジスティック回帰分析を用いた SPD・SPM と準サルコペニアおよびサルコペニアの関連の検討では、SPD と準サルコペニア (OR = 1.625 [95% CI: 1.110–2.379]) と SPD とサルコペニア (OR = 2.218 [95% CI: 1.393–3.533]) で関連があった。SPM/SPD 比と準サルコペニアおよびサルコペニアの関連の検討では、SPM/SPD 比と準サルコペニア (adjusted OR = 0.057 [95%CI: 0.004–0.796]) と SPM/SPD 比とサルコペニア (adjusted OR = 0.002 [95% CI: <0.001–0.091]) が関連していた。SPM/SPD 比の変化は、SPD の変化に起因するものであった。

4 考察

サルコペニア群では非サルコペニア群に比べ、SPD が高く、SPM/SPD 比が低かった。サルコペニア群、非サルコペニア群、及び準サルコペニア群では、加齢と SPD、SPM、SPM/SPD 比は関連しなかった。しかし、健常群では加齢に伴い血中 SPD は低下し、SPM/SPD 比は有意に上昇していた。このことは、血中 SPD と SPM/SPD 比の経時的変化がサルコペニアのスクリーニング・ツールに用いることができる可能性があることを示している。血中 SPD 濃度の上昇は、認知機能低下や神経変性疾患の患者で、また、SPM/SPD 比の減少はアルツハイマー病やパーキンソン病で報告されている。本研究では、パーキンソン病の診断がなされている症例は外来患者、施設入所者のいずれにもいなかった。一方で、認知症はサルコペニア群に多く存在していた。多変量ロジスティック回帰分析で認知症罹患歴を説明変数に投入して調整を行っても、SPD と SPM/SPD 比は、サルコペニア、準サルコペニアに有意に関連しており、認知症とは独立する関連因子と考えられる。老化や老化に関連した病態の発症や進行に関与する炎症は、体内の SPM の異化を誘発し、SPD へ誘導することが報告されている。サルコペニアの進行による SPD の上昇と SPM/SPD 比の低下は、慢性炎症の影響を反映しているのではないかと考えている。本研究では、健常な個人において、経時的に SPM/SPD 比が上昇することは確認できていない。将来的に、サルコペニアの程度と SPM/SPD 比を経時的に確認することで、サルコペニアの有益なマーカーとなりうるかを確認することができる。また、サルコペニアの治療として推奨されている運動療法や栄養療法を実施した際に、SPM/SPD 比が低下することを確認できれば、治療のモニタリングにも用いることができると考える。ポリアミン濃度の個人差が大きいため、1 回の測定でサルコペニアのリスクを把握できるカットオフ値を特定することは難しい。しかし、SPM/SPD 比は 1 回の測定で相対値として測定することができ、ポリアミン濃度の絶対値にばらつきがあっても、個人比較や経時的なデータとして信頼性がある。サルコペニアの進行に伴い減少する SPM/SPD 比の経時的変化を追うことで、サルコペニア発症のリスクを判断することができると思う。

5 結論

血中 SPM/SPD 比の経時的変化をモニターすることで、サルコペニア発症のリスクを判断する

ことができる。サルコペニアのリスクを早期に把握し、治療介入をすることで、サルコペニアの発症を予防することが期待できる。

論文審査の結果の要旨

超高齢社会で課題となるフレイル・ロコモ・サルコペニアに対する診断法という時代の要請に合った研究です。これまで動物実験の結果が多く発表されていて、最近になり人を対象としてアルツハイマー型認知症やパーキンソン病患者での報告はあるものの、フレイルをターゲットにした研究はまだないようですので、新規性はあると判断します。論文に対する審査員からの指摘に対して、一つ一つ丁寧に対応し、必要に応じて修正され、より完成度の高い内容となっています。投稿論文の1つが受理され、もう一つの投稿論文も査読中であり、学術的な価値が認められているものと判断できます。横断的研究という限界はあるものの学位論文に相応しいと判断します。

最終試験の結果の要旨

学位研究を行うに当たっての学問的背景や、既存の研究の総括的紹介、自らが実行した研究や臨床現場での活動などを明快にプレゼンテーションしていました。質疑応答に当たっては、審査員の問い、例えばポリアミンの代謝経路や医療統計に関する処理法などに対して、真摯かつ実直でありながら論理的に回答しており、大学院修了に相応しいと判断します。