6. Sarcopenic Obesity—代謝からみたサルコペニアの意義—

荒木 厚 周 赫英 森 聖二郎

Key words：高齢者，サルコペニア，糖尿病，インスリン抵抗性，炎症

(日老医誌 2012；49：210-213)

はじめに

サルコペニアは①筋肉量の減少，および②筋力または筋のパフォーマンスの低下と定義されてきている。一方，sarcopenic obesityはサルコペニアと肥満の両者が合併したものである。未だサルコペニアの定義と肥満の定義が研究によって異なるために，機能的予後，動脈硬化性疾患を予測できるかについては，未だ意見の一致を見ない。本稿ではsarcopenic obesityについて概説するとともに，高齢糖尿病患者を対象に，DXA (Dual energy X-ray absorptiometry) 法の筋肉量と体脂肪量より定義したsarcopenicとインスリン抵抗性，身体機能，および転倒との関連について報告する。また，sarcopenic obesityとサルコペニアとの相違点についても考察してみたい。

Sarcopenic obesityの頻度

DXA法により，四肢の筋肉量 (appendicular skeletal mass) を身長²で割ったRelative Skeletal Muscle Index (RSMI) を用いてサルコペニアを評価した場合，高齢者のsarcopenic obesityの頻度は5～10%であり，80歳以上になると10%を越える^{1)~3)}。New Mexico Aging Studyは831名の60歳以上住民を対象に，サルコペニアを若い人のRSMIの平均-2SD以下と定義 (男性で7.26 kg/m²未満，女性で5.45 kg/m²未満) し，肥満を体脂肪率のメディアン以上と定義すると，その頻度は男性で4.4%，女性で3.0%であった¹⁾。NHANES III研究では2,982名 (平均年齢77歳) を対象にサルコペニア：RSMIの5分位の下2分位 (男性で9.12 kg/m²未満，女性で6.53 kg/m²未満)，肥満を体脂肪率の5分位

の上2分位と定義するとその頻度は男性で9.6%，女性で7.4%であった²⁾。

われわれは，2008年～2010年に入院し，DXA法で全身骨密度検査の検査を受けた入院糖尿病患者93名 (年齢：74.9±8.3歳，男35名，女性58名，BMI：23.5±4.0，罹病年数：16.5±11.3年，HbA1c：8.2±1.6%，治療：食事のみ11名，経口薬55名，インスリン27例) を対象としてsarcopenic obesityの頻度を算出した。サルコペニアはRSMI=appendicular lean mass ÷ (height)²のmedian未満または5分位の下2分位と定義し，肥満は体脂肪率，BMI，または内臓脂肪面積で定義した。サルコペニアをRSMIのmedian未満と定義した際のカットオフ値は男性で6.53 kg/m²未満，女性で5.72 kg/m²であった。体脂肪率の5分位の上2分位を肥満と定義すると肥満の頻度は39.6%であった。BMI 24以上を肥満と定義すると肥満の頻度は42%であった。内臓脂肪面積100 cm²以上と定義すると，内臓脂肪肥満の頻度は34.4%であった。こうした3種類の肥満の定義とサルコペニアを組み合わせるとsarcopenic obesityを定義するとその頻度はそれぞれ16.7%，12.5%，14.6%であり，体脂肪率とDXA法のRSMI median以下を組み合わせると使った場合の頻度が最も多かった。しかし，sarcopenic obesityの肥満の定義を体脂肪，BMI，内臓脂肪量のいずれを用いるべきかについての報告はない。

サルコペニアの定義も筋量のみで定義するよりは「筋量低下かつ筋力低下また身体能力の低下」と変わりつつある⁴⁾。これは脂肪の筋肉へ浸潤の影響を考慮して，筋量が正確に測定できていない場合があることや筋肉の量よりも筋肉の機能の方が機能的予後を反映しやすいということに基づいている。

Sarcopenic obesityの成因・機序

Sarcopenic obesityを構成するサルコペニアと肥満の

Relationship between sarcopenic obesity or sarcopenia and insulin resistance or functional disability
Atsushi Araki, Zhou Heying, Seiji Mori：東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌科

図1 Sarcopenic obesity とインスリン分泌, およびインスリン抵抗性

両者は炎症, インスリン抵抗性, 低栄養, 活動性低下といった共通の成因があり, これらが互いに影響し合い, 悪循環を形成する。肥満による活動性低下はサルコペニアをきたし, さらに肥満をもたらす。

炎症は, 肥満とサルコペニアの両者の成因に大きく関与する。65歳以上の871名を対象としたCHIANTY研究では, 肥満と握力低下で定義したsarcopenic obesityの患者の血清CRP, IL-6, 可溶性IL-6受容体が高値であると報告した⁵⁾。脂肪細胞にマクロファージが浸潤するとIL-6やTNF- α などの炎症性サイトカインが産生され, これらが筋肉に作用し, 筋量や筋力の減少をもたらすことが考えられる。炎症性サイトカインは脂肪量と正の相関, 筋肉量と負の相関を示すという報告もある⁶⁾。

上記の我々の患者でもRSMIと血清IL-6は負の相関を示した($r = -0.622$, $P < 0.05$)。この結果はIL-6高値が高齢者の筋力や移動能力の低下を予測するという報告と一致する⁷⁾。機序としては, IL-6による筋肉でのIGF-1の同化作用の阻害, IL-6によるインスリン抵抗性亢進などが考えられる⁸⁾。

インスリン抵抗性もsarcopenic obesityの重要な特徴の一つである。肥満や2型糖尿病患者で筋肉内に脂肪が蓄積するとインスリン抵抗性が惹起される。さらに, この筋肉でのインスリン抵抗性は筋力低下をもたらすことが考えられる。実際, 高齢女性において握力の低下はインスリン抵抗性と関連したという報告がある⁹⁾。高齢2型糖尿病患者では糖尿病がない人と比べて, 下肢の筋力低下がおこりやすいが¹⁰⁾, この糖尿病患者の下肢筋力低下もインスリン抵抗性の指標のHOMA-IRと関連した¹¹⁾。逆に, 高齢糖尿病患者でもレジスタンス運動を行うと, 除脂肪量が増加し, インスリン抵抗性が改善し, ADLが向上する¹²⁾。

図1に示すように, 上記の我々の患者でインスリン抵

抗性の指標としてHOMA-IRを見ると, HOMA-IRは単なる肥満のみの患者で高値を示し, サルコペニアのみの患者では低値となり, sarcopenic obesityの患者で高値を示した(図1)。尿Cペプチドは単なる肥満のみで高値を示したことより, sarcopenic obesityではインスリン分泌がやや低下傾向があるのにインスリン抵抗性があるという状態であると考えられる。しかしながら, このsarcopenic obesityによるインスリン抵抗性は, 高血糖とは関連を認めず, 血糖コントロールには影響を及ぼしているとは考えにくい。

Sarcopenic obesity の予後

サルコペニアと肥満は身体機能低下の危険因子であるので, 両者が重なったSarcopenic obesityは身体機能のADL低下, 歩行障害, 転倒などの悪影響を及ぼす。New Mexico Aging Process Studyの8年間の追跡調査では, sarcopenic obesityは対照と比較して年齢, 性, 活動度, 高血圧, 関節炎を調整しても, 2.63倍IADLの低下をきたした¹³⁾。また, New Mexico Elder Health Surveyでは, sarcopenic obesityの患者は対照と比べて要介護状態は男性で8.7倍, 女性で12.0倍, 歩行障害は男性で4.4倍, 女性で5.5倍, 転倒は男性は3.3倍, 女性で2.1倍おこしやすく, そのリスクは単なる肥満やサルコペニアよりも高かった¹⁾。EPIDOS研究では, sarcopenic obesityは階段の昇降が対照と比べて約2倍障害されており, 単なるサルコペニアでは身体機能の障害はなかった³⁾。しかし, サルコペニアを筋肉量で定義した2つの断面調査では, sarcopenic obesityと身体機能との関連はなかったという報告もある⁶⁾。

上記のわれわれの患者をサルコペニアと肥満の有無で4群に分けて比較検討した。表1に示すようにサルコペニアのみ群とsarcopenic obesity群では高齢でRSMIや

表1 研究の対象

	Obesity (-) Sarcopenia (-) (n=26)	Obesity (+) Sarcopenia (-) (n=22)	Obesity (-) Sarcopenia (+) (n=32)	Obesity (+) Sarcopenia (+) (n=16)
年齢 (歳)	73.6±7.9	70.7±8.0	77.6±8.1***	78.3±6.3***
女性 (%)	57.7	68.2	62.5	62.5
罹病年数	20±12	11±9*	20±11	10±6*
BMI	22.6±1.8	28.9±2.7***	20.1±2.3***	24.4±2.0*
体脂肪 (%)	19.7±5.4	38.0±6.4*	20.4±8.1	34.0±4.8*
RSMI	6.7±0.7	6.8±0.8	5.3±0.5*	5.5±0.6*
大腿骨頸部 BMD	0.75±0.16	0.80±0.12	0.66±0.14*	0.69±0.13
HbA1c (%)	8.2±1.7	8.6±1.9	8.1±1.6	7.8±1.5

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs Obesity (-), Sarcopenia (-) 群

表2 サルコペニアと sarcopenic obesity の相違点

	RSMI (Sarcopenia)	Lean mass/Fat mass (Sarcopenic obesity)
年齢	r = -0.418***	n.s.
骨密度 (大腿骨頸部)	r = 0.526***	n.s.
血清アルブミン	r = 0.218*	n.s.
Hb	r = 0.268*	r = -0.240*
尿 CPR	r = 0.377***	r = -0.342**
HOMA-IR	n.s.	r = -0.459**
SBP	r = -0.243*	n.s.
DBP	n.s.	r = -0.354*
MMSE	r = 0.230 (p=0.06)	r = -0.238 (p=0.05)

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, r: Spearman の相関係数

骨密度も低い傾向が見られた。肥満群, sarcopenic obesity 群とも罹病年数も短く, BMI, 体脂肪量が大きかった。しかし, 排泄と入浴の障害はサルコペニアのみ群と sarcopenic obesity 群とで同様であり (それぞれ 38.1% vs 35.7, 38.1% vs 42.9%) 階段昇降の障害の頻度のみ, sarcopenic obesity の群が大きい (36.8% vs 61.5%, P<0.05) という結果が得られた。

一方, 筋力で定義した sarcopenic obesity の方がより機能予後との関連が出やすい。Finish health 2000 Survey では握力の低下と肥満が重なるとより歩行障害をおこした¹⁾。CHIANTY 研究では多変量解析で他の交絡因子を調整すると, 筋肉量ではなくて, 歩行速度が死亡の予知因子となった¹⁴⁾。

Sarcopenic obesity と心血管障害

Sarcopenic obesity はインスリン抵抗性が強く, 心血管疾患のリスクとなることが考えられるが, 心血管疾患との関連を示した論文はほとんどない。NHANES III 研究では Sarcopenic Obesity はインスリン抵抗性増加や慢性の高血糖と関連を示し, 65 歳未満でこの関連が強かった¹⁵⁾。Korean Longitudinal Study on Health and Aging

では appendicular skeletal mass/体重でサルコペニアを定義し, 肥満を CT における内臓脂肪面積 100 cm² 以上と定義すると, Sarcopenic obesity は単なる肥満やサルコペニアと比べてメタボリックシンドロームのリスクが高いと報告している¹⁶⁾。高齢者 3,366 名の 8 年間の追跡調査では, ウエスト周囲径と筋力で定義した Sarcopenic obesity は心血管疾患のリスクが単なる肥満やサルコペニアと比べて高く, 1.23 倍のリスクがあると報告している¹⁷⁾。

サルコペニアと sarcopenic obesity との相違

DXA 法による RSMI をサルコペニアの指標, lean mass/fat mass を sarcopenic obesity の指標として, 年齢, 骨密度, 血清アルブミン, Hb, 尿 CPR, HOMA-IR, 収縮期血圧, 拡張期血圧, HbA1c, 中性脂肪値との Spearman の相関を見て, 比較検討を加えてみた。表 2 に示すように RSMI は年齢, 骨密度, 血清 Alb, Hb, 尿 CPR, 収縮期血圧との有意の相関があり, サルコペニアは加齢とともに増え, 骨密度低下, 低栄養, 収縮期高血圧と関連し, インスリン欠乏とも関連が見られ, 一連の加齢現象の一つと考えられた。一方, lean mass/fat mass は

HOMA-IR, 尿 CPR, Hb, 拡張期血圧と負の相関を示した。即ち, sarcopenic obesityは年齢とは関連せず, インスリン抵抗性, 高インスリン血症, 多血症, 拡張期高血圧と関連し, 肥満の病気としての特徴を大きく反映している。

サルコペニア, sarcopenic obesityと 転倒について

外来糖尿病患者 63 名 (年齢: 78.4 ± 6.0 歳, 男 15 例, 女性 48 例) を対象に sarcopenic obesityと過去 1 年間の転倒回数, 身体能力との関連を検討した。対象の BMI は 23.2 ± 2.9 , 罹病年数は 17 ± 8 年, HbA1c は $6.9 \pm 0.9\%$, 治療法は食事のみ 11 名, 経口薬 45 名, インスリン 7 例であった。Sarcopenic obesityの指標である lean mass/fat mass は握力 ($r=0.255$, $P<0.05$) や開眼片足時間 ($r=0.291$, $P<0.05$) と相関を示したが, 転倒回数, 老研式活動能力指標とは有意の関連を認めなかった。筋量を示す RSMI は握力 ($r=0.530$, $P<0.01$) とは相関を示したが, 転倒の回数, 老研式活動能力指標とは相関を示さなかった。これに対して Up & Go テストの時間は転倒回数 ($r=0.247$, $P<0.001$), 老研式活動能力指標 ($r=-0.439$, $P<0.001$) と有意の相関を示した。この結果は sarcopenic obesityや単なる筋肉量よりも筋肉の機能である身体能力の方が転倒, IADL の障害との関連が大きいことを示している。最近, サルコペニアの定義に 6 m 歩行時間, 椅子立ち上がり時間, 立位バランス, Up & Go テスト, 握力などの筋肉の機能 (身体能力) も含めることが提唱されている⁴⁾。したがって, sarcopenic obesityも筋肉の機能を考慮した定義によって見直す必要があり, 機能的予後, 転倒, 死亡との関連があるか否かを再検討すべきである。

COI 等: 本論文に関連して, 開示すべき COI はなし。

文 献

- 1) Baumgartner RN: Body composition in healthy aging. *Ann NY Acad Sci* 2000; 904: 437-448.
- 2) Davison KK, Ford E, Cogswell M, Dietz W: Percentage of body fat and body mass index are associated with mobility limitations in people aged 70 and older from NHANES III. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1802-1809.
- 3) Rolland Y, Lauwers-Cances V, Critini C, Abellan van Kan G, Janssen I, Morley JE, et al: Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) Study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1895-1900.
- 4) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al: European Working Group on Sarcopenia in Older People: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-423.
- 5) Schragger ME, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F, et al: Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol* 2007; 102: 919-925.
- 6) Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, Atkinson HH, Penninx BW, Lenchik L, et al: Sarcopenia, obesity, and inflammation—results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 428-434.
- 7) Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, et al: Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1947-1954.
- 8) Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L: Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 693-700.
- 9) Abbatecola AM, Ferrucci L, Ceda G, Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, et al: Insulin resistance and muscle strength in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60A: 1278-1282.
- 10) Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, et al: Health, Aging, and Body Composition Study: Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 1507-1512.
- 11) Nomura T, Ikeda Y, Nakao S, Ito K, Ishida K, Suehiro T, et al: Muscle strength is a marker of insulin resistance in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Endocr J* 2007; 54: 791-796.
- 12) Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al: A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2335-2341.
- 13) Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE: Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 2004; 12: 1995-2004.
- 14) Cesari M, Pahor M, Lauretani F, Zamboni V, Bandinelli S, Bernabei R, et al: Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 377-384.
- 15) Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS: Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS ONE* 2010; 5: e10805.
- 16) Lim S, Kim JH, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park YJ, et al: Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care* 2010; 33: 1652-1654.
- 17) Stephen WC, Janssen I: Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 460-466.