

サルコペニア肥満

小原 克彦

要 約 サルコペニア肥満は、加齢に伴う主要な身体組成変化であるサルコペニアに（内臓）肥満が合併した病態であり、インスリン抵抗性、炎症、酸化ストレスなどが肥満とサルコペニアとを結びつける機序である。サルコペニア肥満は、身体機能障害を伴うだけではなく、代謝障害や動脈硬化が進展しており、心血管リスクが高いと考えられる。サルコペニア肥満の臨床研究の発展には、診断基準の設定が必要である。

Key words : サルコペニア, 内臓肥満, 機能障害, 心血管リスク, 代謝異常

(日老医誌 2014; 51: 99-108)

はじめに

加齢に伴い体組成が大きく変化し、筋肉量の低下と共に、脂肪量、とくに内臓脂肪が増加する。サルコペニアは、加齢に伴う筋肉の量的・質的な変化であり、筋量、筋力が共に低下し、フレイルティや老年症候群に関連する^{1)~3)}。肥満、とくに内臓肥満は、インスリン抵抗性を基盤としたメタボリック症候群につながる病態である。サルコペニアと肥満が合併するサルコペニア肥満は、単なる病態の組み合わせではなく、代謝異常や機能障害がより強く、心血管リスクも強いと考えられる^{1)~3)}。

肥満とサルコペニアの関連性を示す臨床成績

臨床成績において、肥満やインスリン抵抗性がサルコペニアのリスクとなる可能性が示されている¹⁾。糖尿病患者では、3年間における膝の伸展筋力や下肢の除脂肪重量の減少がコントロールに比し大きいことがHealth ABC研究において示されている⁴⁾。CTにより評価した大腿筋横断面積(CSA)の6年間における低下も、男性糖尿病患者において促進していた⁵⁾。また、非糖尿病の男性においては、HOMA-Rと筋肉量が逆相関することが示されている⁶⁾。

筋肉は、インスリンの標的組織であるため、筋肉量の減少はインスリン抵抗性の原因となる。事実、サルコペニアがインスリン抵抗性のリスクであることが報告されている⁷⁾。しかし、サルコペニアが肥満の原因となるか

は明らかではない。

肥満、加齢とサルコペニアをつなぐ分子メカニズム

脂肪組織は、CRP, TNF- α , IL-6, IL1 β などの炎症性タンパクやサイトカインを生成し、慢性炎症性環境を形成し、筋萎縮やサルコペニアの進行につながる²⁾³⁾(図1)。

炎症は、骨格筋に対して直接的に、タンパク分解を介して、あるいはGHやIGF-1の低下を介して間接的に、負の影響を示す可能性がある。これを反映する所見として、炎症マーカーレベルが高齢者の身体機能低下と関連することが多くの成績で示されている³⁾。

TNF- α は、筋肉に対して、直接的な異化作用を示す⁸⁾。TNF- α は、ミトコンドリア関連のアポトーシスや直接的なデス受容体の系を介して筋細胞の核やサテライト細胞を減少させることが示されている⁹⁾。

IL-6とCRPは加齢性“geriatric”サイトカインと呼ばれ、加齢に伴い増加すると共に、外傷、ストレスや感染などで生成され多くの生理作用を有するサイトカインである³⁾。IL-6の上昇、IGF-1の低値は相乗的に運動能を障害する¹⁰⁾。IL-6は骨格筋に直接働きIGF-1の同化作用を抑制し、筋分解を促進する²⁾。IL-6, IGF-1は疫学的にも肥満者や高齢者の筋力低下と関連することが報告されている¹¹⁾。高齢者を対象とした研究において、IL-6やCRPの増加を示した群では、3年後に40%以上の握力低下を示すリスクが2~3倍大きいと報告されている¹²⁾。

脂肪組織そのものもレプチンやアディポネクチンなど、多数のホルモンや生理活性物質を生成する。アディポネクチンは血中に大量に存在し、脂肪の蓄積に伴い低

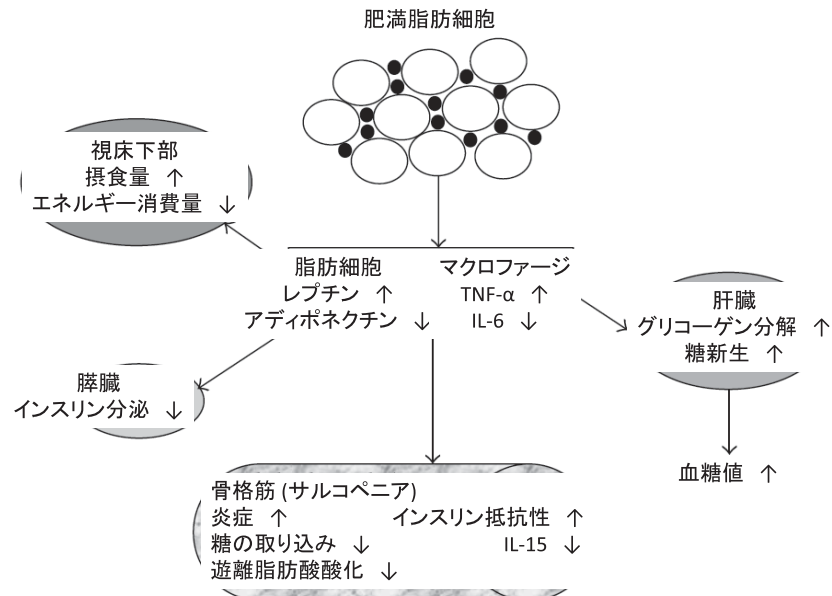


図1 肥満に伴うアディポカインの変化とサルコペニア筋肉におけるインスリン抵抗性
文献 (3) より引用, 改変.

下し, 体重減少により増加する³⁾. アディポネクチンには全身のインスリン感受性改善作用があり, 遊離脂肪酸の酸化や骨格筋や脂肪細胞におけるグルコースの取り込みを, AMPK (AMP-activated protein kinase) を介して刺激する³⁾. 骨格筋には, アディポネクチンの受容体である AdipoR1 と AdipoR2 が存在する³⁾. アディポネクチンは加齢で減少する³⁾. アディポネクチンは AMPK 経路を刺激し, NF- κ B 経路を抑制する. また Monocyte, macrophage, dendritic cell による TNF- α や IFN- γ の産生を抑制し, 抗炎症性サイトカインである IL-10 や IL-1 R α を増加させる. アディポネクチンの AMPK 刺激は, 肥満では減弱している³⁾. さらに肥満に伴うアディポネクチンの抑制は, 筋組織において慢性炎症を持続させる²⁾. 炎症性マーカーが筋肉内脂肪組織 (IMAT) と関連すると報告されている¹³⁾.

一方, レプチンは全身の脂肪量を反映している. レプチンは, エネルギーバランスと glucose のホメオスタシスを調整する adipokine である³⁾. レプチンは, 中枢に作用し, 視床下部に存在する受容体に結合し, 食欲, 神経内分泌系, 自律神経機能を調節し, 末梢組織に影響を与える³⁾. 一方, レプチン受容体は膵 β 細胞や筋肉, 肝臓や脂肪組織にも存在し直接的な作用を示すと考えられている³⁾. 肥満は, レプチン抵抗性を引き起こし, レプチンと TNF- α 高値はインスリン抵抗性や GH の低下を介して, 間接的にサルコペニアに関連すると考えられている²⁾. 血中レプチン濃度と視床下部のレプチン抵抗

性は加齢とともに増加する³⁾.

インスリンは, 強力なタンパク合成作用を有す. 加齢に伴いインスリン抵抗性が進みインスリンのタンパク質合成刺激効果が弱くなる³⁾. 内臓肥満はインスリン抵抗性の主要な要因であり, インスリン抵抗性を介して, 筋における同化障害や, ミトコンドリア機能やタンパク合成の異常をきたす. インスリン感受性剤を投与した MrOS 試験では, 除脂肪重量の低下が抑制されたと報告されている¹⁴⁾. このように加齢の骨格筋に対する効果と, 肥満が骨格筋に及ぼす影響は共通の経路を有しており, 加齢と肥満の合併は, サルコペニアのプロセスを促進すると考えられる¹⁾.

インスリン抵抗性や炎症とサルコペニアを結びつける機序として酸化ストレスが考えられている²⁾. 酸化ストレスにより, ミトコンドリアや核内 DNA が障害され, この蓄積がアポトーシスを刺激し, 筋線維の萎縮や筋細胞の喪失を来すと考えられている¹⁵⁾. 加齢も肥満も独立して酸化ストレスを惹起するが, 組み合わせることによりさらに障害が促進する²⁾.

加齢や肥満に伴い内分泌系にも大きな変化が起こる. テストステロンは骨格筋の構築に重要であるが, 加齢とともに低下し, 生物学的に有効なテストステロンは男性では 30 歳以降に, 2%/年のスピードで低下し, 女性でも 20 歳から 45 歳に著明に低下する³⁾. 肥満者でも低下傾向を示す²⁾.

GH は骨格筋を含めた組織の成長を調節するが, IGF-

1と同じく、思春期での分泌が最大である。その後、次第に分泌は低下し、高齢男性では、若年者の5~20分の1の分泌しかない³⁾。脂肪では、血中の遊離脂肪酸が増加するが、脂肪酸にはGHの生成を抑制し、IGF-1濃度を減少させる作用がある³⁾。同化ホルモンであるIGF-1も脂肪量の増加に伴い減少する²⁾。肥満者では、これらのタンパク同化ホルモンが低下しており、これらの低下が骨格筋障害に関連している可能性がある³⁾。しかし、高齢者におけるこれらのホルモン補充は、サルコペニアに対しては効果がなかったと報告されている¹⁶⁾。

サルコペニア肥満が関連する病態

サルコペニアに関する2つのコンセンサス・ドキュメントが報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。ヨーロッパ・コンセンサス(EWGSOP)では、サルコペニアは全身の筋肉量と筋力の低下と定義され¹⁷⁾、国際コンセンサスでは、筋肉量の低下とともに歩行速度の低下が必要とされる¹⁸⁾。

しかし、これらの定義にかかわらず、サルコペニア肥満の臨床研究における最大の問題点は、共通した定義の欠如である¹⁾。表1~3に、DXA、バイオインピーダンス、CTによるサルコペニア(筋肉量)評価指数とその基準のこれまでの成績をまとめる。多くの研究が、独自の指標を用いており、同一の指標を用いた場合でも、サルコペニア診断のカットオフ値は、研究ごとにバラバラである。同様に、肥満の指標も、定義も一定していない。当然のことながら、サルコペニア肥満の頻度や病態の意義も、研究ごとに大きく異なっている¹⁾。

サルコペニア肥満が関連する病態として、身体機能低下、心血管リスク、代謝面への影響に関する成績を概説する(図2)。

身体機能低下

筋肉量や筋力の低下は身体機能に影響を与える。サルコペニア指標が自覚的な身体機能評価と関連することが示されている¹⁹⁾。高齢者の転倒は、骨折を始めとする機能障害につながるが、サルコペニアは転倒のリスク因子である²⁰⁾。サルコペニア肥満は、単なるサルコペニア以上に機能障害と関連し、特に、歩行速度の低下、歩行障害、階段昇降の困難、歩行時の足関節の回転機能変化がサルコペニア肥満と関連した¹⁾。我々もサルコペニア肥満は単なるサルコペニア、単なる内臓肥満以上に、重心動揺が大きく、片足立ち持続時間が短いことを認めている²¹⁾。

心血管リスク

サルコペニアの分子機序である酸化ストレス、慢性炎症、性ホルモン異常などは、動脈硬化の病態とも深く関

連する。末期腎不全患者においては、サルコペニア肥満では、血中のIL-6濃度が高値であった²²⁾。サルコペニアと動脈硬化との関係を調べた我々の成績では、CTにより評価した大腿筋横断面積(CSA)が男性においてbaPWVと有意な負の相関を示した²³⁾。

さらにサルコペニア肥満と動脈硬化との関連性が報告されている。慢性透析患者において大腿筋CSA/大腿骨骨幹CSA比が、baPWVや頸動脈IMTと逆相関を示し、腹部内臓脂肪面積が頸動脈IMTと正相関することが報告されている²⁴⁾。我々も、大腿筋CSAと腹部内臓脂肪面積で定義したサルコペニア肥満が、最もbaPWVが高値であることを認めている²⁵⁾。

サルコペニアは、フレイルティの要因でもあり、死亡の危険因子となる²⁶⁾。さらに、死亡原因までを含めた検討では、握力の低下が脳卒中や心臓病を含む心血管死と関連したと報告されている²⁷⁾。しかし、サルコペニア肥満が心血管死を含む死亡リスクになるか否かに関しては、さらなる検討が必要である。65歳以上の高齢者934名を6年間フォローしたInCHIANTI研究において、交絡因子で補正後には、下腿筋面積も脂肪面積も死亡とは関連せず、歩行速度のみが死亡の有意な規定因子であった²⁸⁾。末期腎不全患者328名を対象として20.9カ月間フォローした成績では、脂肪重量の低下が死亡の危険因子であったが、BMIや除脂肪重量は予後とは関連しなかった²²⁾。一方、固形がんを有する患者では、L3レベルでの筋CSAで定義したサルコペニアを伴う肥満が、単なる肥満よりも死亡率が高かったと報告されている²⁹⁾。これらの成績は、筋肉量の評価や基準値が一定しないために、結果が異なっている可能性が考えられる¹⁾。

代謝系への影響

単なる肥満に比べてサルコペニア肥満の方が、インスリン抵抗性やメタボリック症候群のリスクが高い¹⁾。New Mexico Aging Process Studyにおいて、血中レプチン濃度が、四肢筋重量と逆相関することが示されており、レプチン抵抗性がサルコペニアの病態として提唱されている³⁰⁾。我々の検討においても、血中レプチン濃度は、内臓脂肪面積と正の、大腿筋CSAと負の相関を示し、サルコペニア肥満群における血中レプチン濃度が、最も高値であった³¹⁾。

おわりに

サルコペニア肥満は、高齢者の主要な肥満形態であるとともに、単なる肥満以上に、代謝異常や動脈硬化が進展しており、心血管リスクが高いと考えられる。肥満からサルコペニアへの進展がサルコペニア肥満の主体と考

表 1-1 DXA を用いたサルコペニア評価法によるサルコペニア肥満に関する臨床研究

著者	対象	n	年齢	肥満		サルコペニア		サルコペニア肥満		主な所見
				指標	定義	指標	定義	指標	定義	
Baumgartner et al. 2000 ³²⁾	New Mexico Elder Health Survey (NMEHS), 白人	831	> 60	推定 % 脂肪量	中央値以上, (男性>27%, 女性>38%)	推定 四肢筋肉量/身長 ²	<若年成人の -2SD	肥満 + サルコペニア	肥満 + サルコペニア	男性では, SO 8.72 倍, SC 3.78 倍, OB 1.34 倍. 正常に比し 身体活動障害を訴える率が高い, 女性では, SO 11.98 倍, SC 2.9 倍, OB 2.15 倍であった.
Newnam et al. 2003 ³³⁾	Health ABC study	2,984	70 ~ 79	BMI	> = 30	I. 四肢筋肉量/身長 ² II. 脂肪量と身長補正した四肢筋肉量	集団の 20% 以下	肥満 + サルコペニア	肥満 + サルコペニア	SO は 身体機能障害関連していた.
Baumgartner et al. 2004 ³⁴⁾	New Mexico Aging Process Study	451	> 60	% 脂肪量	男性 > = 28%, 女性 > = 40%	四肢筋肉量/身長 ²	<若年成人の -2SD	肥満 + サルコペニア	肥満 + サルコペニア	SO は, 身体機能障害に先行し, 予測因子となった. SO は正常群に比し, 7 年間の身体機能障害の低下のリスクが 2.5 倍であった.
Cesari et al., 2005 ³⁵⁾	TRAIN 研究	286	> 55	% 脂肪量	Gallagher の定義 ³⁴⁾	脂肪量と身長補正した四肢筋肉量	第 1 三分位	交互作用	交互作用	SC, OB はいずれも CRP, IL-6 と関連していたが, 両者間には交互作用はなかった.
Aubertin-Leheudre, 2006 ³⁶⁾	健常女性	22	55 ~ 70	脂肪量	> 35%	除脂肪量/身長 ²	I < -1SD II < -2SD (no subjects)	肥満 + サルコペニア	肥満 + サルコペニア	OB に比し SO では心血管リスクプロファイルは低い.
Alexandersen et al., 2006 ³⁷⁾	地域在住 白人男性	168	50 ~ 83	脂肪量	連続値	除脂肪量	連続値			体幹脂肪量, 末梢脂肪量は大動脈石灰化 (動脈ステイフネス) と関連
Schrager et al., 2007 ³⁸⁾	InCHIANTI study	871	> 65	腹囲と BMI	腹囲: 第 3 三分位 BMI > = 30	握力	第 1 三分位	肥満 + サルコペニア	肥満 + サルコペニア	炎症性サイトカインは OB 指標と正に, 握力とは負に相関した. SO では, IL-1ra の濃度が上昇していた.
Honda et al., 2007 ²²⁾	末期腎不全患者	328	22 ~ 70	BMI	> = 25	除脂肪量	連続値			CRP および IL-6 は, 脂肪量と正に, 四肢筋肉量と負に相関した.
Waters et al., 2008 ³⁰⁾	New Mexico Aging Process Study	45	77.6 ± 6.5 歳	% 脂肪量	> 中央値	四肢筋肉量/身長 ²	<若年成人の -2SD	肥満 + サルコペニア	肥満 + サルコペニア	SO では, GH の分泌低下, デキサメタゾンに対する GH 反応低下 レプチンは四肢筋肉量と負の相関
Bouchard et al., 2009 ³⁹⁾	NuAge (Nutrition as a Determinant of Successful Aging)	894	68 ~ 82	% 体脂肪	Am Coll Med 基準値 (男性 > = 28%, 女性 > = 35%)	四肢筋肉量/身長 ²	<若年成人の -2SD	肥満 + サルコペニア	肥満 + サルコペニア	SO は 身体機能低下とは関連していない, 肥満の方が重要

SO; サルコペニア肥満; SC; サルコペニア; OB, 肥満.

文献 (1) より引用改変.

表 1-2 DXA を用いたサルコペニア評価法によるサルコペニア肥満に関する臨床研究

著者	対象	n	年齢	肥満		サルコペニア		サルコペニア肥満		主な所見
				指標	定義	指標	定義	指標	定義	
Messier et al., 2009 ⁽⁴⁰⁾	閉経後女性	136	46 ~ 70	BMI	> = 27	四肢筋肉量/ 身長 ²	I 6.44 kg/m ² II 5.05 kg/m ² (no subjects)	肥満 + サルコペニア	サルコペニア I : 6.6	class I SO の代謝障害と QOL は、肥満と差がなかった。
Rolland et al., 2009 ⁽⁴¹⁾	EPIdeMologie de l'OSteoporose Study	1,308	> = 75	% 脂肪量	> 対象集団 60%	四肢筋肉量/ 身長 ²	Baumgartner の定義	肥満 + サルコペニア	2.75	SO は、機能障害があり、階段上りの障害リスクが 2.6 倍、階段降りの障害リスクが 2.35 倍であった。
Lim et al., 2010 ⁽⁴²⁾	Korean Longitudinal Study on Health and Aging	565	> = 65	内臓脂肪面積	> = 100	I : 四肢筋肉量/ 身長 ² II : 四肢筋肉量/ 体重	< -1SD	肥満 + サルコペニア	四肢筋肉量/ 身長 ² 11, 四肢筋肉量/ 体重 41	メタボリック症候群リスクは、SO 群が、肥満群やサルコペニア群に比し高い。
Bouchard and Janssen, 2010 ⁽⁴³⁾	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).	2,039	56 ~ 85	全脂肪量/ 身長	脂肪量/身長 年齢、性別 補正値の 第 3 分位	下肢筋力	性、年齢補正の 下肢筋力の 第 1 三分位 (dynapenia)	肥満 + サルコペニア	9	SO は、肥満群やサルコペニア群に比し、身体機能障害リスクが高い。
Kim et al., 2011 ⁽⁴⁴⁾	Korean Sarcopenic Obesity Study	510	20 ~ 80					I : 四肢筋肉量/ 内臓脂肪面積 II : 四肢筋肉量/ 身長 ²		サルコペニアでは血中 Vit D 濃度は低い、25 (OH) D は四肢筋脂肪量と逆、四肢筋肉量と正相関した。
Oliveira et al., 2011 ⁽⁴⁵⁾	閉経後女性	607 (older 268)	平均年齢 66.8 歳以上 year					四肢筋肉量の 脂肪量と 身長補正	高年齢女性の 19.8%	サルコペニアは、筋力低下、呼吸機能障害と関連した。
Kim et al., 2011 ⁽⁴⁶⁾	Fourth Korea National Nutrition Examination Survey (KNHANES IV)	3,169	> = 50	BMI	> = 27.5	四肢筋肉量/ 体重	< 若年成人の -2SD : 男性 < 29.5%, 女性 23.2%	肥満 + サルコペニア	男性 : 7.4% 女性 : 8.0%	四肢筋肉量/内臓脂肪面積比は PWV と相関
Seo et al., 2012 ⁽⁴⁷⁾	Ansan Geriatric Study	484	> = 65	内臓脂肪面積	> = 100	四肢筋肉量/ 身長 ²	< -1SD 男性 6.75 kg/m ² 女性 4.96 kg/m ²	肥満 + サルコペニア	7.9	内臓脂肪面積と筋肉量は 25 (OH) D と相関したが、SO に相加効果はなかった。
Levine and Crimmins, 2012 ⁽⁴⁸⁾	Participants from NHANES 1999 to 2004	2,287	> = 60	腹囲	男性 > 102 cm, 女性 > 88 cm	四肢筋肉量/ 全重量	< -2SD	肥満 + サルコペニア	10.4	SO では、身体機能障害頻度が高く、インスリン抵抗性や CRP が高値を示した。
Kim et al., 2012 ⁽⁴⁹⁾	Forth Korean National Health and Nutrition Examination Surveys	10,485	> = 20	腹囲	男性 > = 90, 女性 > = 85	四肢筋肉量/ 身長 ² 四肢筋肉量/ 体重	I < -1SD II < -2SD	肥満 + サルコペニア II	四肢筋肉量/体重 男性 7.6%, 女性 9.1% 四肢筋肉量/身長 ² 指標ではなし	四肢筋肉量の身長補正指数は特に女性において、サルコペニアを過小評価する。

SO, サルコペニア肥満。

文献 (1) より引用改変

表2 バイオインピーダンスを用いたサルコペニア評価法によるサルコペニア肥満に関する臨床研究

著者	対象	n	年齢	肥満		サルコペニア		サルコペニア肥満		主な所見
				指標	定義	指標	定義	指標	定義	
Sternfeld et al., 2002 ⁽³⁰⁾	地域在住高齢者	1,655	> = 55					除脂肪量/ 脂肪量比	連続値	脂肪量は、身体機能、パフォーマンスと逆相関。中心脂肪は、筋肉量、脂肪量とは独立した身体機能障害の指標。
Davison et al., 2002 ⁽³¹⁾	US National Health and Nutrition Examination Survey III	2,917	> = 70	脂肪量	上位 40%	筋肉量	下位 40%	肥満 + サルコペニア	肥満 + サルコペニア	女性において、%脂肪率とBMIは身体機能障害と関連したが、男性では明確ではなかった。SOは機能障害とは関連していない。
Stenholm et al., 2008 ⁽³²⁾	フィンランド The Health 2000 Survey	2,208	> = 55	%脂肪量と 腹囲	上四分位	握力	下四分位	肥満 + サルコペニア	記載なし	SOは、単独異常より歩行障害の頻度が高い。
Monteiro et al., 2010 ⁽³³⁾	閉経後女性	239	57.4 ± 6.6 歳	BMI	> = 25.5	骨格筋指数 (骨格筋量/ body mass)	Janssenらの指標 I < -1SD II < -2SD (該当例なし)	肥満 + サルコペニア	9.2	SOは歩行の異常あり、歩行時の足回転の時間的側面に異常がある。
Barbat-Artigas et al., 2010 ⁽³⁴⁾	閉経後女性	112	50 ~ 77	%脂肪量	過体重 > = 35 肥満 > = 40	骨格筋指数 (骨格筋量/ body mass)	Janssenらの指標 I < -1SD II < -2SD (該当例なし)			骨格筋指数が低下するほど、筋肉の質的側面は上昇した。SOが健康リスクになるか否か疑問
Siervo et al., 2012 ⁽³⁵⁾	肥満外来受診女性	763	18 ~ 87	BMI、 %脂肪量、 脂肪量指数	BMI > = 30, 腹囲 > 88%, 脂肪量 > = 35, 脂肪量指数 > = 9.5 kg/m ²	骨格筋指数 (骨格筋量/ body mass)	Janssenらの指標 < -2SD (該当例なし) < 6.76 kg/m ²	肥満 + サルコペニア	0 ~ 67% (年齢 < 60) 49 ~ 90% (年齢 > = 60)	%脂肪率の指標がBMIよりも頻度が増えた。
Schutz et al., 2012 ⁽³⁶⁾	肝移植患者	42 肝移植, 30 腎移植, 39 肝硬変, 10 透析患者。	187 ~ 76.7	BMI、 脂肪量	連続値	バイオイン ピーダンス 指標	連続値			腎移植、肝移植患者は、術後SOの頻度が増える。
Visser et al., 2013 ⁽³⁷⁾	心臓外科患者	325	65歳以上, SO 1.4%, 非SO 56.8%	脂肪量指数	男性 > 8.3 kg/m ² , 女性 11.8 kg/m ²	骨格筋指数	男性 < 16.7 kg/m ² , 女性 < 14.5 kg/m ²	肥満 + サルコペニア	2.1	SOでは術後の感染リスクが高い。
Lu et al., 2013 ⁽³⁸⁾	地域住民	600	63.6 ± 10.1 歳	BMI	> = 25	前骨格筋量/ 体重	男性 < 37% 女性 < 27.6	肥満 + サルコペニア	19.2	SOのメタボリック症候群のリスクは、異常のない群の12倍であった。 SOは、中等度の心血管リスクを有した。

SO, サルコペニア肥満。
文献 (1) より引用改変。

表 3 下肢筋力, CT を用いたサルコペニア評価法によるサルコペニア肥満に関する臨床研究

著者	対象	n	年齢	肥満		サルコペニア		サルコペニア肥満		主な所見
				指標	定義	指標	定義	指標	定義	
Stenholm et al., 2009 ³⁹⁾	地域在住高齢者	930	> = 65	BMI	> = 30	膝伸展力	lowest tertile	Combination	7.6	SO は歩行速度の低下と移動の障害のリスクが増した (特に 80 歳以上)
Prado et al., 2008 ⁶⁰⁾	呼吸器, 消化器がん患者	250	35 ~ 88	BMI	> = 30	L3 部位筋横断面積/身長 ² (cm ² /m ²)	脂肪率から算出した値	肥満 + サルコペニア	15	SO は, 身体機能低下と死亡のリスクであった。
Ochi et al., 2010 ²³⁾	抗加齢ドック受診者	410	男性 : 69.1 ± 7.5 女性 : 66.4 ± 7.8	内臓脂肪面積	> 100 cm ²	四頭筋筋面積/体重	< 60 歳未満の -1SD	肥満 + サルコペニア	18.5	SO は, 重心動揺性の増加や, 片足立ち時間の低下と関連し。
Lim et al., 2010 ⁶¹⁾	Korean Sarcopenic Obesity Study participants	264	> = 65	BMI	> = 25	内臓脂肪面積/大腿筋面積	高値群対低値群	肥満 + サルコペニア	男性 : 15% 女性 : 20%	サルコペニア肥満指数は, メタボリック症候群と関連した。
Kato et al., 2011 ²⁴⁾	透析患者	161	61 ± 11	内臓脂肪面積	連続値	1) 大腿筋面積 2) 大腿骨面積補正した大腿筋面積	連続値			下肢サルコペニアは, 動脈硬化指数と相関した。
Kohara et al., 2011 ²⁵⁾	抗加齢ドック受診者	782	男性 : 67.9 ± 8.5 女性 : 66.3 ± 8.2	内臓脂肪面積	> 100 cm ²	大腿筋面積/体重	< 50 歳未満の -1SD	肥満 + サルコペニア	男性 24.1%, 女性 15.7%	SO は, 血中レプチンが上昇していた。HOMA-R, WBC も SO で高値を示した。
Kohara et al., 2012 ²³⁾	抗加齢ドック受診者	1,024	男性 : 67.2 ± 8.8 女性 : 65.6 ± 7.8	内臓脂肪面積	> 100	大腿筋面積/体重	< 50 歳未満の -1SD	肥満 + サルコペニア	男性 26.6%, 女性 19.9%	SO は単独異常よりも baPWV が高値

SO, サルコペニア肥満。
文献 (1) より引用改変。

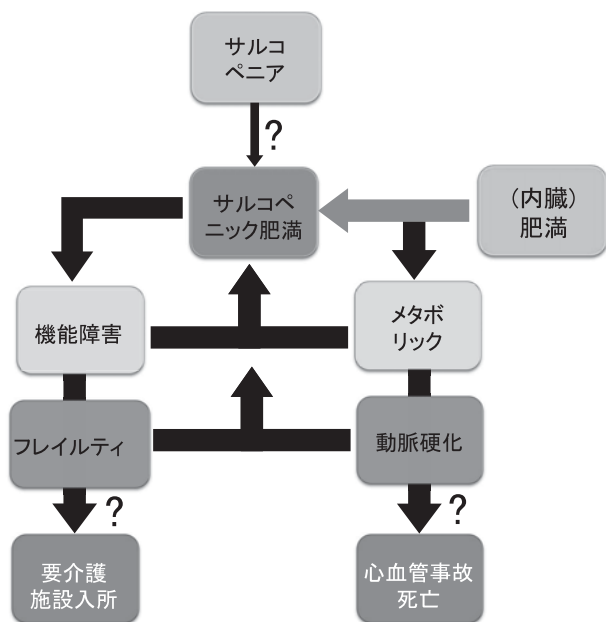


図2 肥満からサルコペニア肥満への進展とサルコペニア肥満の病態 (仮説)

えられるが、縦断研究を含めて今後の検討課題である。サルコペニア肥満の臨床研究における最大の問題点は、共通した定義の欠如であり、今後の臨床研究の発展のための最大の課題である。

参考文献

- 1) Kohara K: Sarcopenic obesity in aging population: current status and future direction for research. *Endocrine* 2014; 45: 15-25.
- 2) Vincent HK, Raiser SN, Vincent KR: The aging musculoskeletal system and obesity-related considerations with exercise. *Ageing Res Rev* 2012; 11: 361-373.
- 3) Sakuma K, Yamaguchi A: Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. *Int J Endocrinol* 2013; 204164.
- 4) 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.
- 5) Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, et al.; Health, aging, and body composition study: Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1993-1997.
- 6) Lee CG, Boyko EJ, Strotmeyer ES, Lewis CE, Cawthon PM, Hoffman AR, et al.; Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group: Association between insulin resistance and lean mass loss and fat mass gain in older men without diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1217-1224.

- 7) 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.
- 8) Lambert CP, Wright NR, Finck BN, Villareal DT: Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons. *J Appl Physiol* 2008; 105: 473-478.
- 9) Thornell LE: Sarcopenic obesity: satellite cells in the aging muscle. *Clin Opin Clin Nutr Metab Car* 2011; 14: 22-27.
- 10) Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, Guralnik JM, Volpato S, Fried LP: Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2019-2025.
- 11) Schragr MA, 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.
- 12) Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M: Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006; 119: 526.e9-17.
- 13) Zoico E, Rossi A, Di Francesco V, Sepe A, Oliosio D, Pizzini F, et al.: Adipose tissue infiltration in skeletal muscle of healthy elderly men: relationships with body composition, insulin resistance, and inflammation at the systemic and tissue level. *J Gerontol A Biol Sci Med Sc* 2010; 65: 295.
- 14) Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, Miljkovic I, Hoffman AR, Everson-Rose SA, et al.; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group: Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2381-2386.
- 15) Meng SJ, Yu LJ: Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 1509-1529.
- 16) Sakuma K, Yamaguchi A: Molecular mechanisms in aging and current strategies to counteract sarcopenia. *Curr Aging Sci* 2010; 3: 90-101.
- 17) 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.
- 18) Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al., Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12: 249-256.
- 19) Auyeung TW, Lee JS, Leung J, Kwok T, Woo J: Adiposity to muscle ratio predicts incident physical limitation in a cohort of 3,153 older adults-an alternative measurement of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Age* 2013; 35: 1377-1385.
- 20) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al.: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 755-763.
- 21) Ochi M, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, Igase M, et

- al.: Quadriceps sarcopenia and visceral obesity are risk factors for postural instability in the middle-aged to elderly population. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 233–243.
- 22) Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Suliman ME, Barany P, et al.: Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 633–638.
- 23) Ochi M, Kohara K, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, et al.: Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men. *Atherosclerosis* 2010; 212: 327–332.
- 24) Kato A, Ishida J, Endo Y, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, et al.: Association of abdominal visceral adiposity and thigh sarcopenia with changes of arteriosclerosis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1967–1976.
- 25) Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T: Arterial stiffness in sarcopenic visceral obesity in the elderly: J-SHIPP study. *Int J Cardiol* 2012; 158: 146–148.
- 26) Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al.: Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 72–77.
- 27) Sasaki H, Kasagi F, Yamada M, Fujita S: Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons. *Am J Med* 2007; 120: 337–342.
- 28) 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.
- 29) Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al.: Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 629–635.
- 30) Waters DL, Qualls CR, Dorin RI, Veldhuis JD, Baumgartner RN: Altered growth hormone, cortisol, and leptin secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 536–541.
- 31) Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T: Leptin in sarcopenic visceral obesity: possible link between adipocytes and myocytes. *PLoS ONE* 2011; 6: e24633.
- 32) Baumgartner RN: Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904: 437–448.
- 33) Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al.: Health ABC Study Investigators: Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1602–1609.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) Aubertin-Leheudre M, Lord C, Goulet ED, Khalil A, Dionne IJ: Effect of sarcopenia on cardiovascular disease risk factors in obese postmenopausal women. *Obesity* 2006; 14: 2277–2283.
- 37) Alexandersen P, Tankó LB, Bagger YZ, Jespersen J, Skouby SO, Christiansen C: Associations between aortic calcification and components of body composition in elderly men. *Obesity* 2006; 14: 1571–1578.
- 38) Schragger MA, 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.
- 39) Bouchard DR, Dionne IJ, Brochu M: Sarcopenic/obesity and physical capacity in older men and women: data from the nutrition as a determinant of successful aging (NuAge)-the Quebec longitudinal study. *Obesity* 2009; 17: 2082–2088.
- 40) Messier V, Karelis AD, Lavoie ME, Brochu M, Faraj M, Strychar I, et al.: Metabolic profile and quality of life in class I sarcopenic overweight and obese postmenopausal women: a MONET study. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34: 18–24.
- 41) Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cristini 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.
- 42) 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.
- 43) Bouchard DR, Janssen I: Dynapenic-obesity and physical function in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 71–77.
- 44) Kim TN, Park MS, Lim KI, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, et al.: Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with metabolic syndrome and arterial stiffness: the Korean sarcopenic obesity study (KSOS). *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93: 285–291.
- 45) Oliveira RJ, Bottaro M, Júnior JT, Farinatti PT, Bezerra LA, Lima RM: Identification of sarcopenic obesity in postmenopausal women: a cut off proposal. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44: 1171–1176.
- 46) Kim MK, Baek KH, Song KH, Il Kang M, Park CY, Lee WY, et al.: Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: the fourth Korea national health and nutrition examination surveys (KNHANES IV) 2009. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3250–3256.
- 47) Seo JA, Cho H, Eun CR, Yoo HJ, Kim SG, Choi KM, et al.: Association between visceral obesity and sarcopenia and vitamin D deficiency in older Koreans: the Ansan Geriatric study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 700–706.
- 48) Levine ME, Crimmins EM: The impact of insulin resistance and inflammation on the association between sarcopenic obesity and physical functioning. *Obesity* 2012;

- 20: 2101-2106.
- 49) Kim YS, Lee Y, Chung YS, Lee DJ, Joo NS, Hong D, et al.: Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in the Korean population based on the fourth Korean national health and nutritional examination surveys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 1107-1113.
- 50) Sternfeld B, Ngo L, Satariano WA, Tager IB: Associations of body composition with physical performance and self-reported functional limitation in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 110-121.
- 51) Davison KK, Ford ES, Cogswell ME, Dietz WH: 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.
- 52) Stenholm S, Rantanen T, Heliövaara M, Koskinen S: The mediating role of C reactive protein and handgrip strength between obesity and walking limitation. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 462-469.
- 53) Monteiro MA, Gabriel RC, Sousa MF, Castro MN, Moreira MH: Temporal parameters of the foot roll-over during walking: influence of obesity and sarcopenic obesity on postmenopausal women. *Maturitas* 2010; 67: 178-185.
- 54) Barbat-Artigas S, Filion ME, Plouffe S, Aubertin-Leheudre M: Muscle quality as a potential explanation of the metabolically healthy but obese and sarcopenic obese paradoxes. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10: 117-122.
- 55) Siervo M, Stephan BC, Nasti G, Colantuoni A: Ageing, adiposity indexes and low muscle mass in a clinical sample of overweight and obese women. *Obes Res Clin Pract* 2012; 6: e1-e90.
- 56) Schütz T, Hudjetz H, Roske AE, Katzorke C, Kreymann G, Budde K, et al.: Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation—another paradigm of sarcopenic obesity? *Nutrition* 2012; 28: 378-383.
- 57) Visser M, van Venrooij LM, Vulperhorst L, de Vos R, Wisselink W, van Leeuwen PA, et al.: Sarcopenic obesity is associated with adverse clinical outcome after cardiac surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 511-518.
- 58) Lu CW, Yang KC, Chang HH, Lee LT, Chen CY, Huang KC: Sarcopenic obesity is closely associated with metabolic syndrome. *Obes Res Clin Pract* 2013; 7: e235-320.
- 59) Stenholm S, Alley D, Bandinelli S, Griswold ME, Koskinen S, Rantanen T, et al.: The effect of obesity combined with low muscle strength on decline in mobility in older persons: results from the InCHIANTI study. *Int J Obes* 2009; 33: 635-644.
- 60) Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al.: Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 629-635.
- 61) Lim KI, Yang SJ, Kim TN, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, et al.: The association between the ratio of visceral fat to thigh muscle area and metabolic syndrome: the Korean sarcopenic obesity study (KSOS). *Clin Endocrinol* 2010; 73: 588-594.
-