

サルコペニア肥満の臨床と最近の知見

岡山大学学術研究院医歯薬学域

腎・免疫・内分泌代謝内科学

准教授 江口 潤

はじめに

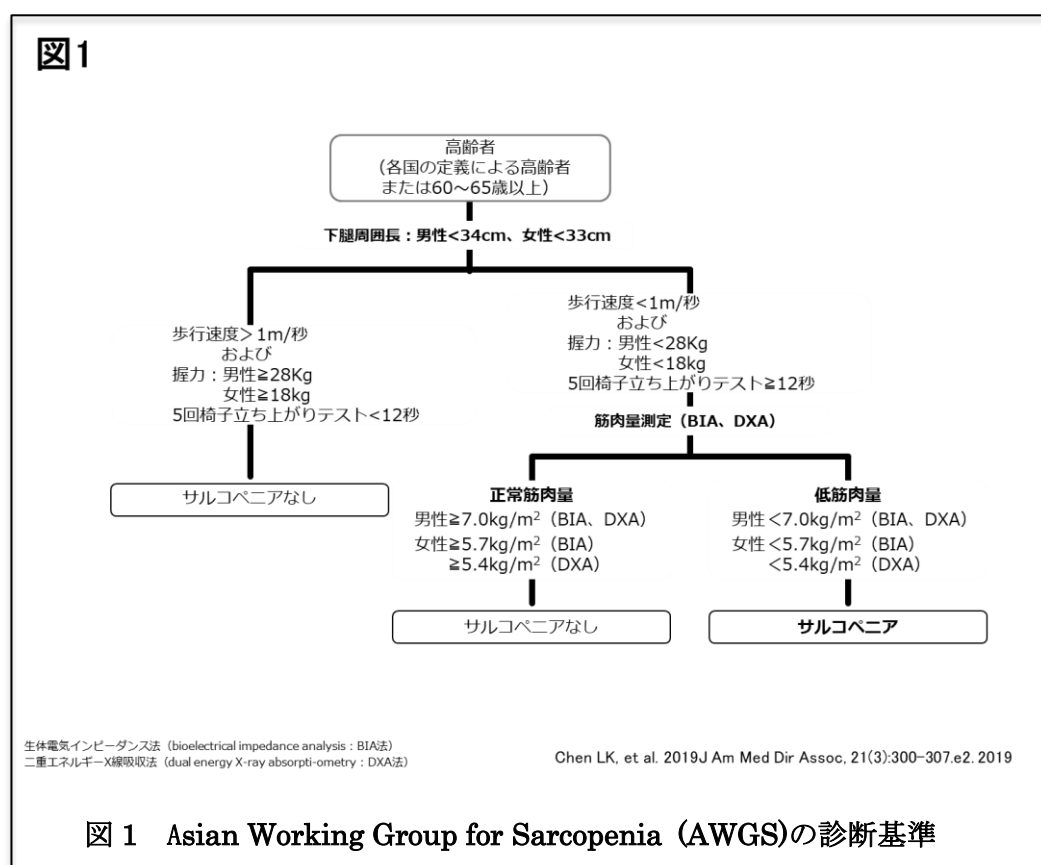
サルコペニアは全身性の骨格筋量と筋力の低下と定義され、高齢者に認められることが多く、身体活動量の減少・フレイル・低栄養等により QOL の低下を引き起こす。サルコペニアは入院・施設入所・死亡率の危険因子であることが明らかになっており、高齢者人口の増加に比例してサルコペニアの患者数も増加の一途を辿っている。また、平成 30 年の国民健康・栄養調査の結果では、男性の 32.2%、女性の 21.9%が BMI \geq 25kg/m²の肥満者であると報告されている。肥満は 2 型糖尿病・高血圧症・脂質異常症等の生活習慣病を合併しやすく、動脈硬化性疾患の温床となるため、肥満の改善は国民の健康寿命延伸のために重要である。近年、サルコペニアと肥満症を同時に認めるサルコペニア肥満という概念が提唱されている。我が国において、1971 人の高齢者を対象にメタボリックシンドロームと欧州サルコペニア・ワーキンググループの診断基準をともに満たす集団において、内臓脂肪蓄積型肥満とサルコペニアの強い関連性を認めた¹。台湾住民において、サルコペニア、サルコペニア肥満、メタボリックシンドロームの関連性を検討したところ、サルコペニア肥満はメタボリックシンドロームの強い発症リスクであることが報告されている²。また、サルコペニア肥満の集団はサルコペニア、肥満症のどちらか一方のみを発症している集団と比較し、より重篤な代謝異常を引き起こす³。さらに、サルコペニア肥満は 2 型糖尿病に合併しやすいことも知られている。本稿では、サルコペニア肥満の疫学、発症分子機構、治療に関する最近の話題について概説する。

Key words : 肥満症、サルコペニア、サルコペニア肥満、マイオカイン、アディポカイン

サルコペニア肥満の定義と診断基準

サルコペニア肥満は骨格筋量の減少と体脂肪の増加を同時に有する状態である。サルコペニア肥満はフレイルの発症、動脈硬化性疾患、耐糖能異常、骨粗鬆症をはじめとした多くの疾患の発症率や致死率に対する強力かつ独立した危険因子であることが報告されている^{4,5}。しかしながら、アジアと欧米でサルコペニアの定義・診断基準、肥満の定義ともに統一されていないため、両者が合併したサルコペニア肥満に関しても統一された定義・診断基準はない。我が国におけるサルコペニアの診断基準は日本サルコペニア・フレイル学会より Asian Working

Group for Sarcopenia (AWGS)の診断基準(図1)を用いることが推奨されており、肥満はBMI(体重/身長²) $\geq 25\text{kg/m}^2$ と定義されている。しかしながらサルコペニア肥満では、体脂肪量と骨格筋量の正確な評価法が確立されていないため、その明確な診断基準は定まっていない。国際的に定義・診断基準が統一されていないために、サルコペニア肥満の患者に適切な医学的介入ができておらず悪影響を及ぼしていると考えられる。欧州臨床栄養代謝学会(ESPEN)・欧州肥満学会(EASO)は、サルコペニア肥満の定義・診断基準を作成するための合同委員会を立ち上げ、サルコペニア肥満は過剰な脂肪組織と筋肉量/筋力の低下が共存している状態と定義され、診断に際しては、BMIの上昇、ウエスト周囲長の増加、リスクファクター・臨床症状・質問票からサルコペニア肥満が疑われ、実際に骨格筋量/筋力低下を併発している個人に対して、骨格筋機能の評価・体組成の計測を行う方法を提唱しており、実臨床における前向き研究での結果が待たれる⁶。



サルコペニア肥満の臨床的重要性

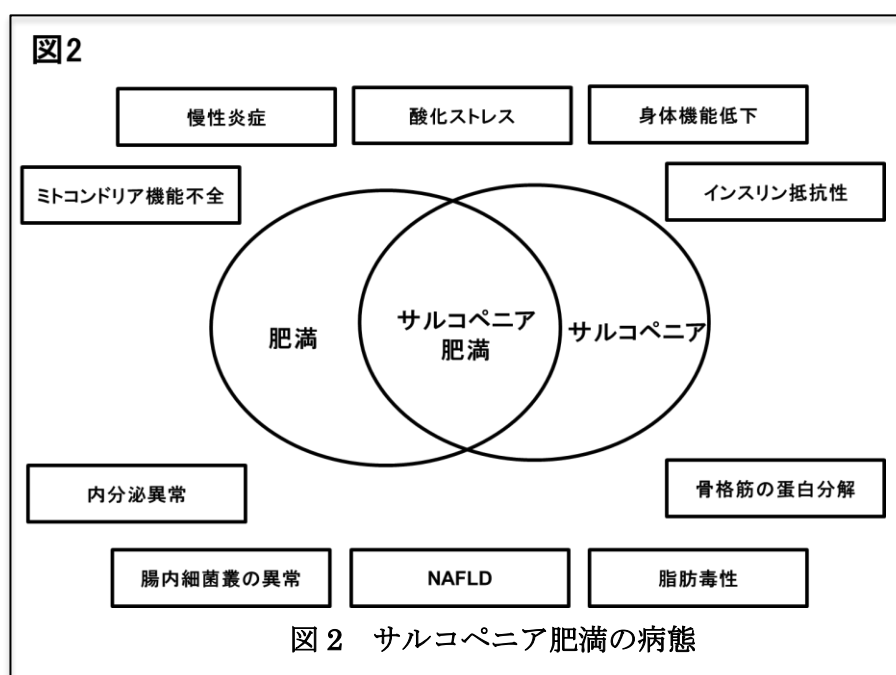
前述したようにサルコペニア肥満の診断基準が統一されていないため、サルコペニア肥満の有病率は、各スタディーによって様々である。Limらは、Korean Longitudinal Study on Health and Agingにおいて、骨格筋指数(SMI)で定義したサルコペニア肥満の有病率は男性 16.7%、女性 5.7%であり、四肢筋量(ASM)

で定義したサルコペニア肥満の有病率は男性 35.1%、女性 48.1%と、同一集団においても大きく異なっている⁷。Low らは脂肪量/除脂肪量比を用いたサルコペニア肥満の診断基準を用いると、有病率は 19.4%であると報告している⁸。Stephen らは、心血管疾患の既往のない高齢者を対象とし、ウエスト周囲長と筋力により診断したサルコペニア肥満合併例では、肥満単独例やサルコペニア単独例と比較して心血管疾患の発症リスクが 23%増加することが報告されている⁹。Tian らは、サルコペニア肥満と死亡率の関係についてメタ解析を行った。その結果、サルコペニア肥満は健常者と比較し、男性において全ての死因による死亡リスクが 24%増加することを報告している¹⁰。韓国の国民健康・栄養調査に参加した 20 歳以上の 11,521 人を対象にした横断研究では、サルコペニア肥満はストレスや希死念慮に関連していることも示唆されている¹¹。

サルコペニア肥満の病態

活動量の低下と過栄養は脂肪細胞の肥大を伴う脂肪組織量の増大を引き起こし、脂肪組織内へのマクロファージを中心とした免疫細胞の浸潤、TNF- α ・IL-1 β ・IL-6 等の炎症性サイトカインや炎症性アディポカインの産生増加をもたらす、慢性炎症を形成する。このような慢性炎症は骨格筋に対して直接的に異化作用を亢進させ、筋力低下や筋萎縮をもたらす。

サルコペニア肥満の発症分子機構はホルモンやサイトカインの不均衡、加齢による全身性の慢性炎症、腸内細菌叢の乱れ、微小循環不全、代謝異常等の多種多様な因子が複雑に絡み合って病態形成をしていると考えられ、発症分子機構に関しては未知の部分が多い(図 2)。骨格筋と脂肪組織はそれぞれマイオカインとアディポカインを介して臓器連関を行い全身の代謝を制御している。本項では、サルコペニア肥満に関与している代表的なマイオカインとアディポカインについて概説する。



〈マイオカイン〉

① IL-6

サルコペニア肥満において、IL-6、IL-7、IL-10、IL-15 が骨格筋と脂肪組織の臓器連関へ影響を与えていると報告されている¹²⁻¹⁶。なかでも IL-6 は筋細胞と脂肪細胞の双方から分泌され、マイオカインであり、アディポカインでもある。IL-6 は病態、標的臓器の状況、同時に分泌されるサイトカインによって、炎症性サイトカイン・抗炎症性サイトカインのいずれかとして作用し、骨格筋に対しても同化作用・異化作用のいずれかの作用を示す¹²。IL-6 は運動負荷のような骨格筋が収縮する状況で分泌されるときには、筋衛星細胞を制御することにより筋肥大を誘導し、炎症性サイトカインを抑制し、抗炎症性サイトカインの作用を増強する抗炎症作用を示す^{17,18}。しかしながら肥満においては、IL-6 は慢性炎症を誘導し、転写因子 NF- κ B の活性化、PI3K/Akt の活性化を阻害することにより骨格筋量と筋力低下を引き起こす^{19,20}。ヒトにおいても、サルコペニア肥満では、血中 IL-6 濃度の増加は筋萎縮と関連しており、IL-6 は、サルコペニア肥満のバイオマーカーとして期待されている¹²。

② マイオスタチン

マイオスタチンは主に骨格筋で産生され、少量であるが脂肪組織と心筋からも産生されるマイオカインであり、TGF β スーパーファミリーに属する²¹。マイオスタチンは細胞膜上の受容体である ActRIIB(active type IIB receptor)に結合し、ALK4(activin-like kinase 4)あるいは ALK5(activin-like kinase 5)とヘテロダイマーを形成する。このヘテロダイマーは smad2/3 をリン酸化し、smad4 と複合体を形成し、核内移行することにより標的遺伝子の発現を制御する^{22,23}。マイオスタチンは、骨格筋の筋衛星細胞の増殖と分化を抑制するため、骨格筋量の減少と筋力低下に関与している。マイオスタチンの発現は加齢・骨格筋量低下・筋力低下と関連しており、肥満者とインスリン抵抗性患者において上昇していると報告されており、治療標的となる可能性が検討されている²⁴。

③ アイリシン

アイリシンは骨格筋から分泌されるマイオカインである。動物実験では、マイオスタチン阻害により血中アイリシン濃度は上昇する¹²。Oguz らは 90 人の 2 型糖尿病患者において、35.6%にサルコペニア肥満を認め、アイリシン濃度が低値であること、血糖コントロールが不良であることがサルコペニア肥満の独立したリスクファクターであることを報告している²⁵。また、アイリシンは体重減少やインスリン感受性の亢進と関連し、サルコペニア患者で血中アイリシン濃度は低下しており、サルコペニア肥満のバイオマーカーとなる可能性が考えられている^{25,26}。

④ IGF(Insulin-like Growth Factor-1)

IGF-1 は骨格筋から分泌され、蛋白合成を促進するマイオカインである。IGF-1 は PI3K/Akt シグナルを活性化することにより細胞周期を進行させ筋衛星細胞の増殖を促進させる。また、IGF-1 は Smad2/3 のようなマイオスタチン依存性経路を阻害することにより筋芽細胞の増殖や筋管細胞の肥大を誘導する¹²。ヒトにおいては、IGF-1 の血中濃度低下がサルコペニアや内臓脂肪蓄積型肥満の独立し

たリスクファクターであることが報告されている。これらのことから IGF-1 の作用不全はサルコペニア肥満の発症と関連があることが想起されている²⁷。

〈アディポカイン〉

① レプチン

レプチンは脂肪組織から分泌され、摂食を減少させ、エネルギー代謝を亢進させるアディポカインである。レプチンは6種類あるレプチン受容体に結合することにより、JAK2の活性化を介してMAPKとERKを活性化することにより全身のエネルギー代謝を制御する。また、JAK2によるSTAT3とSTAT5のリン酸化により標的遺伝子の発現を増幅する²⁸。レプチンは、単球からTNF- α 、IL-6、IL-12を産生させることにより炎症を誘発することや、血中IGF-1濃度を上昇させること、筋衛星細胞の増殖を抑制するmiR-489の発現を抑制することにより筋肉の再生を制御している²⁷。ヒトにおいて、血中レプチン濃度は、脂肪組織量に比例して増加しており、肥満者においてはレプチン作用が減弱するレプチン抵抗性と言われる病態が存在する。血中レプチン濃度は、サルコペニア肥満において上昇しており、握力の低下や身体機能の低下と関連している²⁹。

② アディポネクチン

アディポネクチンは脂肪組織から分泌されるアディポカインであり、adipoR1、adipoR2の2つの受容体を介して作用する。adipoR1は、主に骨格筋に発現しており、アディポネクチンがadipoR1に結合するとAMPK-SIRT1-PGC1 α 経路を活性化する³⁰⁻³²。また、アディポネクチンはAMPKを活性化し、NF- κ Bを抑制することにより炎症性サイトカインを減少させ、抗炎症性蛋白を増加させる³¹。アディポネクチンの作用は全身のエネルギー代謝の制御、強力な抗炎症作用、筋芽細胞分化促進、骨格筋再生等、多岐にわたっている²⁷。骨格筋において、アディポネクチンは骨格筋の再生を促進する転写因子群(Myf5、MyoD、myogenin、Myf4等)の発現を上昇させることにより筋衛星細胞の増殖や筋芽細胞分化を誘導する³⁰。血中アディポネクチン濃度は、サルコペニア、肥満、加齢において低下しており、脂肪組織量の増加に伴い減少する^{31,33}。サルコペニア肥満において、血中アディポネクチン濃度は低下していることが報告されている²⁰。

③ レジスチン

レジスチンは脂肪細胞、筋細胞、白血球から産生されるアディポカインであり、皮下脂肪組織から分泌されたレジスチンは、NF- κ Bを活性化することにより筋管細胞の肥大や筋芽細胞分化を抑制する^{34,35}。レジスチンは内臓脂肪組織に豊富に発現しており、血中レジスチン濃度は筋力低下者や肥満症で増加している^{34,35}。血中レジスチン濃度はサルコペニア肥満で増加していることも報告されている³⁶。

〈サルコペニア肥満発症に関与するその他の因子〉

サルコペニア肥満の病態解明には、多能性幹細胞から脂肪細胞や筋芽細胞への分化を制御する因子の解明も有用であると考えられる。我々は脂肪細胞分化を抑制し、筋芽細胞分化を促進する蛋白として Transmembrane protein 97 (TMEM97)を同定した。TMEM97は肥満モデルマウスの脂肪組織で発現上昇す

る4回膜貫通型の膜蛋白であり、脂肪細胞分化の過程で発現低下し、筋芽細胞分化の過程で発現上昇する。脂肪細胞特異的 TMEM97 トランスジェニックマウス、骨格筋細胞特異的 TMEM97 トランスジェニックマウスでは、インスリン抵抗性の悪化を認めた。全身性 TMEM97 欠損マウスにて耐糖能及びインスリン抵抗性改善を認めた(図3)。TMEM97 は骨格筋と脂肪組織の双方におけるインスリン抵抗性発症に関与しており、サルコペニア肥満の発症病態に関与している可能性を考えている。

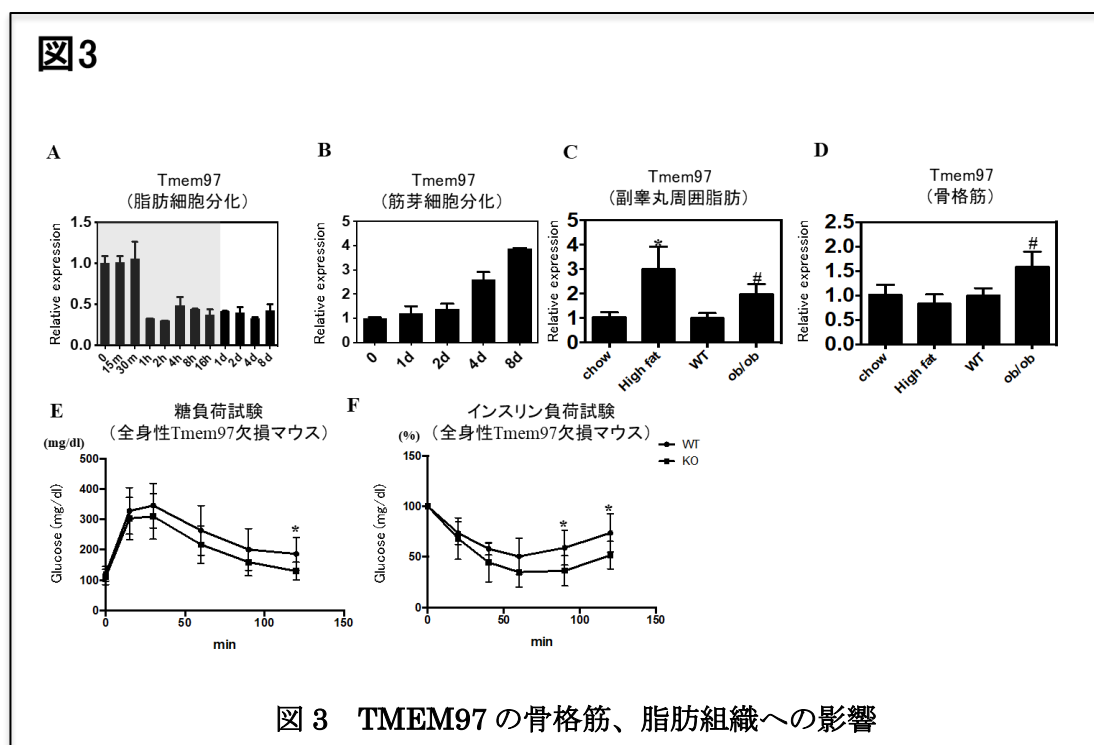


図3 TMEM97の骨格筋、脂肪組織への影響

サルコペニア肥満の治療

サルコペニア肥満の治療においては、肥満の是正が必要であるためカロリー制限が必要である。BMI \geq 35の高度肥満症合併例に対しては、2014年より、手術療法(減量・代謝改善手術)が保険適応となり、手術件数は徐々に増加している。手術療法による減量は、耐糖能異常、高血圧症、脂質異常症を改善する。しかしながらカロリー制限や手術療法のみでは骨格筋量の低下を招くため、運動療法を併用することが必要である³⁷。カロリー制限に加えてレジスタンストレーニングを行うことは高齢サルコペニア肥満患者の骨格筋量低下や身体機能低下を予防することが報告されている³⁸。90歳から99歳の高齢者に8週間レジスタンストレーニングを行うことにより筋力を174%、歩行速度が48%向上することが示されている³⁹。70歳以上の日本人サルコペニア肥満女性を対象としてアミノ酸補充を中心とした栄養療法と3カ月間の運動療法を行い体脂肪量の減少と歩行速度の増加を認めた⁴⁰。運動療法のマイオカインやアディポカインに対する影響に関してもサルコペニア肥満患者を対象として多くのスタディーが行われている。レジ

スタンストレーニングと持久力トレーニングを同時に行うことで血中マイオスタチン濃度を低下させること、レジスタンストレーニングは血中 IGF-1 濃度、血中アイリシン濃度、血中レプチン濃度、血中アディポネクチン濃度を上昇させることが報告されている^{33,41-44}。現時点でサルコペニア肥満に対する有効な薬物療法はないため、サルコペニア肥満患者を早期発見し、食事療法と運動療法で介入することが重要である。

おわりに

高齢者数、肥満者数が増加するにつれ、今後もサルコペニア肥満患者数は増加していくことが予想される。しかしながら、現時点で明確な定義、診断基準は存在しておらず、有効な治療薬も開発されていない。今後さらなる発症機序の解明、創薬ターゲットの発見が待たれる。現時点でサルコペニア肥満の有効な治療は無いため、食事療法・運動療法を中心として、合併する代謝異常の治療を含めた集学的治療が必要である。

【参考文献】

1. Ishii S, Tanaka T, Akishita M, et al. Metabolic syndrome, sarcopenia and role of sex and age: cross-sectional analysis of Kashiwa cohort study. *PLoS One* 2014;9:e112718.
2. 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:e301-7.
3. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc* 2015;74:405-12.
4. Scott D, Chandrasekara SD, Laslett LL, Cicuttini F, Ebeling PR, Jones G. Associations of Sarcopenic Obesity and Dynapenic Obesity with Bone Mineral Density and Incident Fractures Over 5-10 Years in Community-Dwelling Older Adults. *Calcif Tissue Int* 2016;99:30-42.
5. Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens)* 2018;17:321-31.
6. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Clin Nutr* 2022;41:990-1000.
7. Lim S, Kim JH, Yoon JW, et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care* 2010;33:1652-4.
8. Low S, Goh KS, Ng TP, et al. The prevalence of sarcopenic obesity and its association with cognitive performance in type 2 diabetes in Singapore. *Clin Nutr* 2020;39:2274-81.
9. Stephen WC, Janssen I. Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2009;13:460-6.
10. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:155-66.
11. Cho Y, Shin SY, Shin MJ. Sarcopenic obesity is associated with lower indicators of psychological health and quality of life in Koreans. *Nutr Res* 2015;35:384-92.

12. Guo A, Li K, Xiao Q. Sarcopenic obesity: Myokines as potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets? *Exp Gerontol* 2020;139:111022.
13. Wang Q, Hernandez-Ochoa EO, Viswanathan MC, et al. CaMKII oxidation is a critical performance/disease trade-off acquired at the dawn of vertebrate evolution. *Nat Commun* 2021;12:3175.
14. Haugen F, Norheim F, Lian H, et al. IL-7 is expressed and secreted by human skeletal muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;298:C807-16.
15. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, et al. Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4486-93.
16. Carbo N, Lopez-Soriano J, Costelli P, et al. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass: a potential role in body weight control. *Biochim Biophys Acta* 2001;1526:17-24.
17. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 2017;47:600-11.
18. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008;88:1379-406.
19. Foreman NA, Hesse AS, Ji LL. Redox Signaling and Sarcopenia: Searching for the Primary Suspect. *Int J Mol Sci* 2021;22.
20. Hong SH, Choi KM. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences. *Int J Mol Sci* 2020;21.
21. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997;387:83-90.
22. Goodman CA, McNally RM, Hoffmann FM, Hornberger TA. Smad3 induces atrogen-1, inhibits mTOR and protein synthesis, and promotes muscle atrophy in vivo. *Mol Endocrinol* 2013;27:1946-57.
23. Morissette MR, Cook SA, Buranasombati C, Rosenberg MA, Rosenzweig A. Myostatin inhibits IGF-I-induced myotube hypertrophy through Akt. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;297:C1124-32.
24. Consitt LA, Clark BC. The Vicious Cycle of Myostatin Signaling in Sarcopenic Obesity: Myostatin Role in Skeletal Muscle Growth, Insulin Signaling and Implications for Clinical Trials. *J Frailty Aging* 2018;7:21-7.
25. Oguz A, Sahin M, Tuzun D, et al. Irisin is a predictor of sarcopenic obesity in type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e26529.
26. Chang JS, Kim TH, Nguyen TT, Park KS, Kim N, Kong ID. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: A cross-sectional community-based study. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17:2266-73.
27. Priego T, Martin AI, Gonzalez-Hedstrom D, Granado M, Lopez-Calderon A. Role of hormones in sarcopenia. *Vitam Horm* 2021;115:535-70.
28. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010;152:93-100.
29. Nielsen AR, Pedersen BK. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:833-9.
30. Abou-Samra M, Selvais CM, Dubuisson N, Brichard SM. Adiponectin and Its Mimicson Skeletal Muscle: Insulin Sensitizers, Fat Burners, Exercise Mimickers, Muscling Pills ... or Everything Together? *Int J Mol Sci* 2020;21.
31. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev* 2017;35:200-21.
32. China SP, Pal S, Chattopadhyay S, et al. Globular adiponectin reverses osteo-sarcopenia and altered body composition in ovariectomized rats. *Bone* 2017;105:75-86.
33. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. *Int J Endocrinol* 2013;2013:204164.

34. O'Leary MF, Wallace GR, Davis ET, et al. Obese subcutaneous adipose tissue impairs human myogenesis, particularly in old skeletal muscle, via resistin-mediated activation of NFkappaB. *Sci Rep* 2018;8:15360.
35. Lutz CT, Quinn LS. Sarcopenia, obesity, and natural killer cell immune senescence in aging: altered cytokine levels as a common mechanism. *Aging (Albany NY)* 2012;4:535-46.
36. Biolo G, Di Girolamo FG, Breglia A, et al. Inverse relationship between "a body shape index" (ABSI) and fat-free mass in women and men: Insights into mechanisms of sarcopenic obesity. *Clin Nutr* 2015;34:323-7.
37. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011;364:1218-29.
38. Liao CD, Tsao JY, Lin LF, et al. Effects of elastic resistance exercise on body composition and physical capacity in older women with sarcopenic obesity: A CONSORT-compliant prospective randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7115.
39. Law TD, Clark LA, Clark BC. Resistance Exercise to Prevent and Manage Sarcopenia and Dynapenia. *Annu Rev Gerontol Geriatr* 2016;36:205-28.
40. Kim H, Kim M, Kojima N, et al. Exercise and Nutritional Supplementation on Community-Dwelling Elderly Japanese Women With Sarcopenic Obesity: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:1011-9.
41. Motahari Rad M, Bijeh N, Attarzadeh Hosseini SR, Raouf Saeb A. The effect of two concurrent exercise modalities on serum concentrations of FGF21, irisin, follistatin, and myostatin in men with type 2 diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem* 2020:1-10.
42. Chen HT, Chung YC, Chen YJ, Ho SY, Wu HJ. Effects of Different Types of Exercise on Body Composition, Muscle Strength, and IGF-1 in the Elderly with Sarcopenic Obesity. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:827-32.
43. Kim HJ, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Exp Gerontol* 2015;70:11-7.
44. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:875-83.