

COPDモデルマウス 骨格筋合併症に対する 人参養栄湯の効果

浅井 一久、宮本 篤志、門谷 英昭、川口 知哉

大阪市立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

Keywords COPD、人参養栄湯、PGC-1 α 、サルコペニア、フレイル

COPDとフレイル・サルコペニア

高齢者は、様々な要因が関与して身体が多領域にわたる生理的予備力の低下によってストレスに対する脆弱性が増大し、ADL障害や施設入所、死亡など、重篤な健康問題を起こしやすい状態に陥りやすい。加齢や疾患により筋力が衰え、疲れやすくなり家に閉じこもりがちになるなど、健常から要介護へ移行する中間の段階である衰え全般を「フレイル」と呼び、健康寿命増進のための課題として注目されている。フレイルには身体的フレイルだけではなく、精神心理的フレイルや社会的フレイルなど多因子が複雑に関連している。最近の大規模臨床研究27論文のメタアナリシスでは、慢性閉塞性肺疾患（COPD）において56%がプレフレイル、20%がフレイルであり、高齢COPDではフレイルの合併が約2倍になると報告されている¹⁾。COPDは主にタバコ煙を吸入することにより肺胞が破壊されたり気管支が傷害されたりして生じる肺疾患であり、咳や痰、息切れを主症状とする。様々な併存症の合併が知られており、身体的フレイルの中核である筋萎縮や筋力低下といった「サルコペニア（筋肉減少症）」を合併する。Jonesらの報告では、COPDにおけるサルコペニアはCOPDの重症度につれて合併頻度が多くなることが知られている（図1）²⁾。また、本邦からの報告では、COPD患者の約30%弱にサルコペニアが、約40%弱にフレイルが認められることが報告されている（図2）³⁾。

身体活動性はCOPDの最大の生命予後因子であり⁴⁾、フレイル・サルコペニアは、COPDの身体活動性低下を招き予後を悪化させる因子として知られている。そのため、フレイル・サルコペニアといったCOPDの骨格筋合併症に対する治療は喫緊の課題であるが、運動療法以外に十分な効果が確立されたものがないのが現状である。

フレイル・サルコペニアと人参養栄湯

「人参養栄湯」は病後や術後の食欲不振や体力低下に対して用いられる漢方薬である。人参をはじめとした12の生薬から構成され、体が弱っているときに体力などを回復さ

図1 COPD患者におけるサルコペニア合併頻度

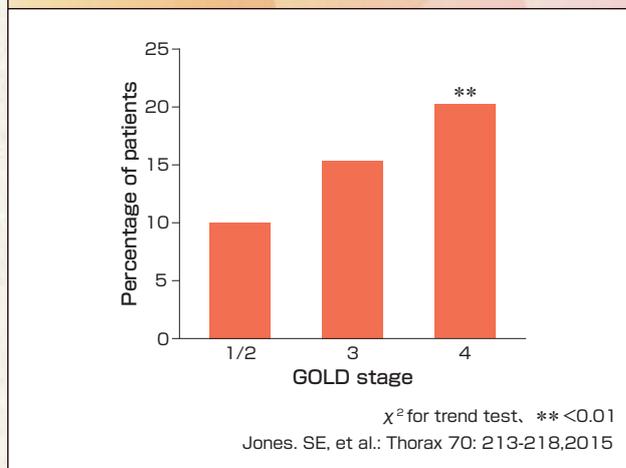
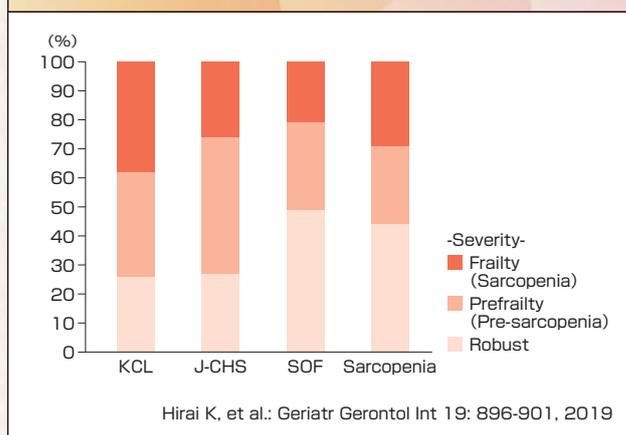


図2 本邦COPD患者におけるフレイル・サルコペニア合併頻度



せる「補剤」の代表として広く使用されている。がん悪液質や老化のモデルマウスにおいて人参養栄湯が筋肉量の低下やアミノ酸代謝を改善したという報告があるほか⁵⁾、一例報告ながら、フレイルを呈したCOPD患者に人参養栄湯を投与し、フレイルの改善、筋肉量の増加を認めている⁶⁾。また、62例のフレイル・プレフレイルCOPD患者に人参養栄湯を投与したランダム化試験が報告されている⁷⁾。残念ながら、この試験では筋肉量は評価されていないが、フレイルの改善傾向が示されている。しかしながら、人参養栄湯がCOPD患者の骨格筋合併症であるフレイル・サルコペニアを改善する機序については不明である。

COPD患者では、骨格筋のperoxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α)の発現が低下しており⁸⁾、これによりミトコンドリアの合成に影響が見られ、骨格筋のサブタイプにおいてI型線維(遅筋線維)が減少している^{9,10)}。五味子や人参などの人参養栄湯の生薬成分の一部がPGC-1 α を活性化すると報告されており^{11,12)}、われわれは人参養栄湯が骨格筋でのPGC-1 α 発現を高め、COPDに合併する骨格筋障害を改善するのではないかと仮説を立てた。ヒトでのCOPD発症には数十年の喫煙歴が必要であり、ヒトでの検討は困難なため動物実験を行った。

C57BL/6マウスに、1週間の馴化の後に小動物喫煙曝露システムSG-300を用いて、われわれがすでに確立しているCOPDモデルとして、1時間/日 \times 5日/週 \times 12週間の喫煙曝露を行った。コントロール群では通常餌を、介入群(人参養栄湯群)では、通常餌に3%の人参養栄湯を混じた餌で飼育した。12週間の処置後、マウスより気管支肺胞洗浄液、肺組織、下腿のマイクロCT撮像、下肢筋組織を採取した。そして、人参養栄湯添加の有無がCOPD病態やCOPDに合併する骨格筋障害へ及ぼす影響を検討した。12週間の喫煙曝露によって、肺組織ではヒトのCOPDと同様に肺気腫が形成されただけでなく、ヒトのCOPD患者と同様にマイクロCTで測定した下腿の筋肉が萎縮し、筋肉量が有意に減少した(図3)¹³⁾。筋肉中のPGC-1 α 発現は、人参養栄湯を添加した餌を与えた介入群では、mRNAレベルでも、タンパク質レベルでも有意に上昇した(図4)¹³⁾。また、筋肉量自体も、介入群では有意に増加し(図3)、喫煙

図3 マイクロCT画像から測定した下腿の筋肉量

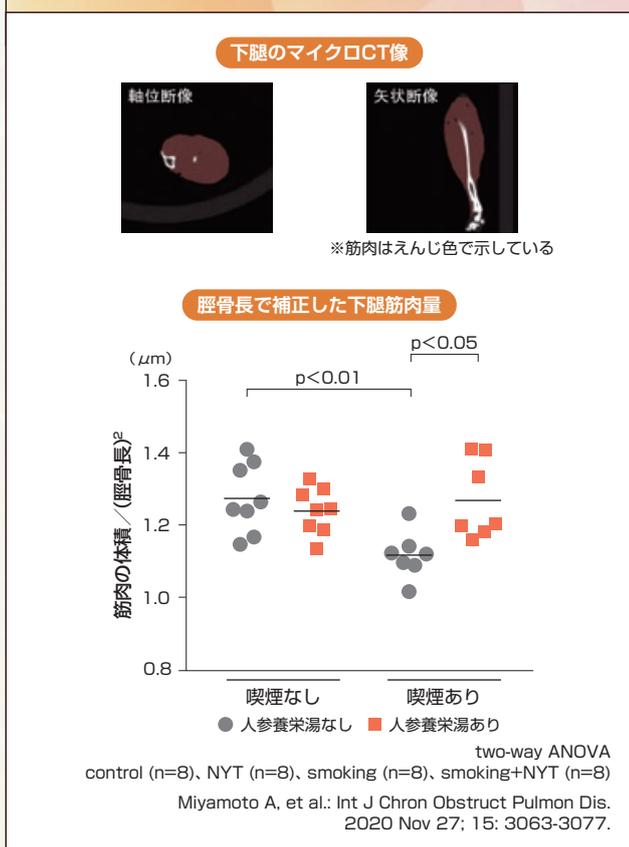


図4 腓腹筋およびヒラメ筋でのPGC-1 α 発現レベル

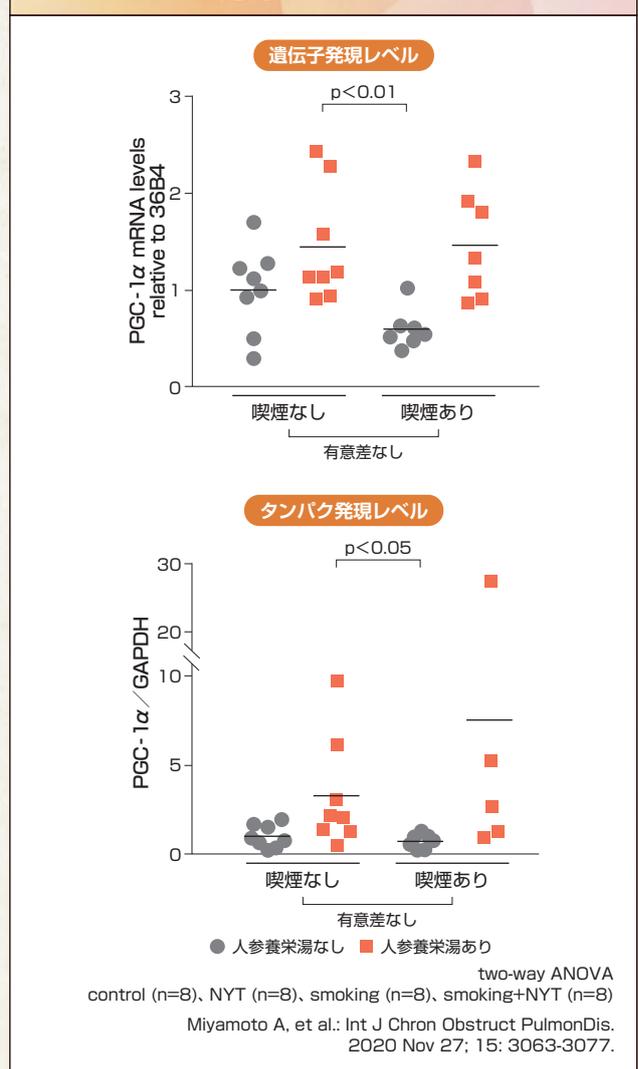
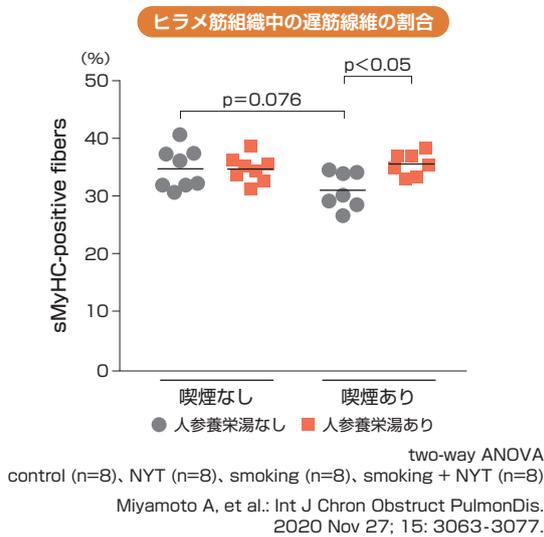
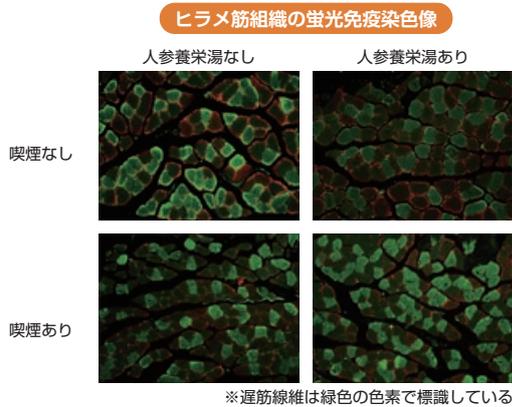


図5 ヒラメ筋組織中の遅筋線維の割合



により減少していたヒラメ筋の遅筋線維の割合が介入群では有意に増加していた(図5)¹³⁾。

おわりに

COPDは有病率が約8%と高率であり、世界の死因の第3位となっている重要疾患である。健康寿命増進のためには身体活動性の改善が重要であり、COPDに合併する骨格筋障害であるフレイル・サルコペニアへの対策は今後重要になる。われわれは、本実験で人參養榮湯がPGC-1 α 発現亢進を介してCOPD骨格筋合併症の抑制効果を発揮することを明らかにした。今後のCOPD患者のフレイル・サルコペニア治療戦略の構築において、新たな治療戦略として注目される。

【参考文献】

- Marengoni A, et al.: The Relationship Between COPD and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest* 154: 21-40, 2018
- Jones SE, et al.: Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax* 70: 213-218, 2015
- Hirai K, et al.: Comparison of three frailty models and a sarcopenia model in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr Gerontol Int* 19: 896-901, 2019
- Waschki B, et al.: Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 140: 331-342, 2011
- Sameshima UN, et al.: Herbal Medicine Ninjin'yoeito in the Treatment of Sarcopenia and Frailty. *Front Nutr*. 2018 Dec 12; 5: 126
- Hirai K, et al.: Improvement in Frailty in a Patient With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease After Ninjin'yoeito Therapy: A Case Report. *Front Nutr*. 2018 Sep 4; 5: 71
- Hirai K, et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. *J Altern Complement Med* 26: 750-757, 2020
- Puente-Maestu L, et al.: Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients. *Eur Respir J* 33: 1045-1052, 2009
- Jobin J, et al.: Chronic obstructive pulmonary disease: capillarility and fiber-type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehabil* 18: 432-437, 1998
- Couillard A, et al.: From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J* 26: 703-7019, 2005
- Kim YJ, et al.: Omija fruit extract improves endurance and energy metabolism by upregulating PGC-1 α expression in the skeletal muscle of exercised rats. *J Med Food* 17: 28-35, 2014
- Park MW, et al.: 20(S)-ginsenoside Rg3 enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK. *Biol Pharm Bull* 31: 748-751, 2008
- Miyamoto A, et al.: Ninjin'yoeito Ameliorates Skeletal Muscle Complications in COPD Model Mice by Upregulating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator-1 α Expression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Nov 27; 15: 3063-3077