

COPD骨格筋合併症に対する漢方薬の効果



座長 相良 博典 先生

昭和大学病院 病院長／
昭和大学医学部内科学講座(呼吸器・
アレルギー内科学部門) 主任教授

演者 浅井 一久 先生

大阪公立大学大学院医学研究科
呼吸器内科学 准教授



COPD治療による身体活動性向上の重要性

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は長期のタバコ煙曝露により生ずる慢性炎症性肺疾患で、世界的には死因の第三位に位置付けられている。COPDは病変の首座が肺でありながら、サルコペニアやフレイルをきたすことが多いことも知られている。2022年改定のガイドラインではCOPDの管理目標について「将来リスクの低減」の項目に、“疾患進行の抑制および健康寿命の延長”を掲げている¹⁾。

COPDの治療は、吸入薬を中心とした薬物療法が中心だが、加えて非薬物療法も重要であり、ガイドラインでは運動耐容能と身体活動性の向上・維持も重要であることが明記されている¹⁾。この背景には、COPD患者は健常者に比して身体活動性が低下している²⁾、身体活動性が低いCOPD患者の生命予後は極めて不良である³⁾、Sedentary time(活動していない時間)が長い患者群は短い患者群に比して生命予後は不良である⁴⁾、などの報告がある。

COPDの全身性炎症と併存症 —フレイル・サルコペニア—

COPDは全身性炎症を示すため、炎症による栄養障害が生じ、さらに骨格筋機能障害や骨粗鬆症、サルコペニアをきたすことが知られている。

COPDでは、呼吸のためにエネルギー消費が増大するが、その一方でエネルギー摂取が減少するという負のエネルギーバランスが栄養障害を招き、骨格筋機能障害(筋力

の低下、筋線維構成・酵素活性の変化、サルコペニア)をきたすことも知られている(図1)。

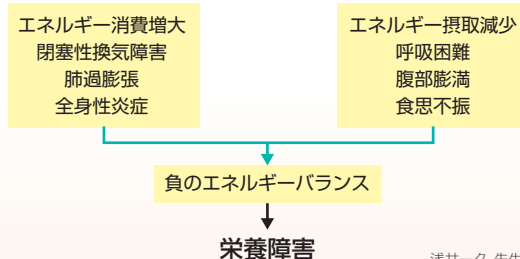
COPD患者におけるサルコペニアの有病率に関する報告では、COPDの重症度が高くなるにつれて有病率も上昇していること⁵⁾、さらにサルコペニアを有するCOPD患者の生命予後は極めて不良であることが明らかにされている⁶⁾。

筋肉量の減少だけでなく筋肉の質的变化をきたすことも知られており、COPD患者では遅筋線維が減少し速筋線維が優位となる⁷⁾。しかも速筋は乳酸性アシドーシスに陥りやすく、労作時の呼吸困難をより起こしてしまうという変化が起きる。

COPDの骨格筋合併症に対する 人参養栄湯の効果

人参養栄湯は病後・術後の食欲不振や倦怠感に広く用いられる漢方薬で、フレイルを有するCOPD患者においてCAT(COPD assessment test)スコアや不安・抑うつ

図1 COPDの栄養障害の原因



浅井一久 先生 ご提供

スコアを改善したことが報告されている⁸⁾。基礎試験では老化モデルマウスや悪液質モデルマウスにおいて筋肉量の低下やアミノ酸代謝を改善したことが報告されており^{9, 10)}、その機序として人參養榮湯の生薬成分が抗酸化能を高める経路のPGC-1 α 経路を活性化することが報告されている¹¹⁾。

さらに、人參養榮湯による筋肉量の減少抑制効果について、マウスの後脚を固定化したHindlimb suspension modelを用いた検討では、人參養榮湯の併用で減少した下肢の筋肉量は有意に改善し、その機序についてIGF-1、mTORのリン酸化などを伴っていることが示されている¹²⁾。

われわれはこれらの検討結果を踏まえて、COPDモデルマウスにおける人參養榮湯の効果を検討した¹³⁾。小動物喫煙曝露システムを用いて1時間/日 $\times$ 5日/週 $\times$ 12週間の喫煙曝露したCOPDモデルマウスでは、ヒトと同様に肺気腫を形成し、筋肉量の減少がみられる。

このモデルマウスに人參養榮湯を投与すると、Destructive index (肺胞の破壊指数)は人參養榮湯投与群で有意な改善がみられた(図2)。

骨格筋に関しても人參養榮湯を投与すると、筋肉中のPGC-1 α 発現は有意に上昇した(図3)。さらにマウスの下肢CTで筋肉量を定量化したところ、喫煙によって減少する筋肉量が人參養榮湯の投与によって有意に増加したことが示された(図4)。また、喫煙によって減少する遅筋が人參養榮湯の投与で増加することから、筋肉の組成も改善することが示された。

以上の結果から、人參養榮湯は身体活動性の向上、フレイル・サルコペニアに有用な薬剤であり、COPD治療における併用薬として期待できる薬剤であると考えている。

図2 COPD骨格筋合併症に対する人參養榮湯の効果
—Destructive index—

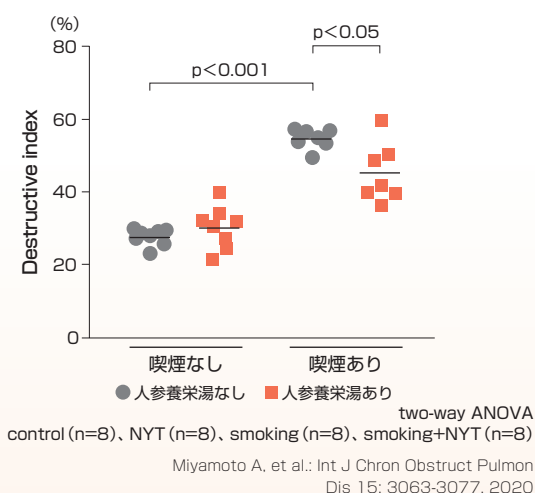


図3 COPD骨格筋合併症に対する人參養榮湯の効果
—PGC-1 α 発現レベル—

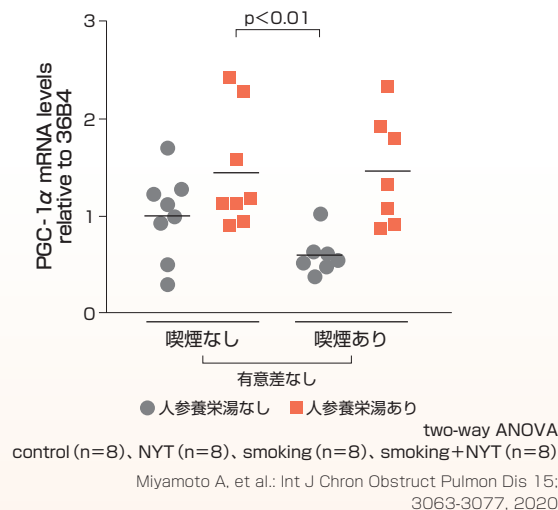
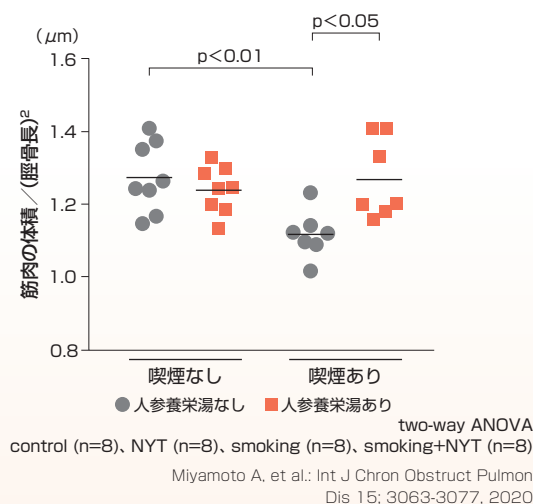


図4 COPD骨格筋合併症に対する人參養榮湯の効果
—脛骨長で補正した下腿筋肉量—



【参考文献】

- 1) 一般社団法人 日本呼吸器学会: COPD診断と治療のためのガイドライン2022, メディカルレビュー社
- 2) Minakami Y, et al.: Respir Investig 52: 41-48, 2014
- 3) Waschki B, et al.: Chest 140: 331-342, 2011
- 4) Furlanetto C, et al.: Respir Care 62: 579-587, 2017
- 5) Jones SE, et al.: Thorax 70: 213-218, 2015
- 6) Benz E, et al.: ERJ Open Res 2022 Jan 10;8(1):00628-2021.
- 7) Richardson RS, et al.: Am J Respir Crit Care Med 169: 89-96, 2004
- 8) Hirai K, et al.: J Altern Complement Med 26: 750-757, 2020
- 9) 高橋隆二, ほか: 日心療内誌 22: 16-19, 2018
- 10) Ohsawa M, et al.: Front Pharmacol 9: 1400, 2018
- 11) Kim YJ, et al.: J Med Food 17: 28-35, 2014
- 12) Takemoto R, et al.: Neuropeptides. 2021 Dec; 90: 102199.
- 13) Miyamoto A, et al.: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 15; 3063-3077, 2020