

Topics 2

身体活動性と全身性炎症

木村 弘^a / 福岡 篤彦^b / 吉川 雅則^a

要旨：慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）は長期の喫煙歴をもつ中高齢者に発症する肺の炎症性疾患であると同時に、種々の併存症を伴う全身性疾患として認識されている。全身性炎症（systemic inflammation）がCOPDの全身併存症をもたらす基盤病態であることも明らかにされている。呼吸困難に伴う身体活動性の低下（physical inactivity：PI）は生活の質の低下に直結する。近年、PIはCOPDの最も重要な予後因子であることが明らかにされ、身体活動性の臨床的意義に注目が集まっている。一般的にPIは全身性炎症を惹起することが示唆されており、COPDにおいても全身併存症の発症機序としてPIの関与も考慮する必要がある。PIはサルコペニア（加齢性筋肉減少症）の増悪要因の一つであり、サルコペニアの進行はPIをさらに増悪させるという悪循環が成立している。サルコペニアは抑うつ、骨粗しょう症、糖尿病、心血管疾患などの併存症の発症とも密接に関連している。身体活動性の向上は全身性炎症や全身併存症の発症抑制にもつながると考えられる。日本呼吸器学会のガイドラインにおいても身体活動性の向上が治療戦略の中に盛り込まれており、今後さらなる検討が必要である。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患, 全身併存症, 全身性炎症, 身体活動性
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD),
Comorbidities, Systemic inflammation,
Physical activity

連絡先：木村 弘

〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840

^a 奈良県立医科大学内科学第二講座

^b 吉野町国民健康保険吉野病院内科

(E-mail: kimura@nmu-gw.naramed-u.ac.jp)

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) は、長期の喫煙歴をもつ中高齢者に発症する肺の炎症性疾患であると同時に、種々の併存症を伴う全身性疾患として認識されている¹⁾²⁾。全身性炎症 (systemic inflammation) が COPD の全身併存症をもたらす基盤病態であることも明らかにされている。

呼吸困難に伴う身体活動性の低下 (physical inactivity : PI) は生活の質 (quality of life : QOL) の低下に直結する。さらに、近年、PI は最も重要な予後因子であることが明らかにされ³⁾、身体活動性 (physical activity : PA) が COPD の病態に及ぼす影響に注目が集まっている。また、一般的に PI は全身性炎症を惹起することが示唆されており、COPD においても全身併存症の発症機序として PI の関与も考慮する必要がある。

COPD の全身性炎症

COPD では、高感度 C 反応性蛋白 (high sensitivity C-reactive protein : hsCRP) や tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) などの炎症性サイトカイン、fibrinogen などの血中レベルが高値であることから、全身性炎症が存在すると考えられている。その発症のメカニズムの一つとして肺における慢性炎症が全身に波及する “spill-over” 仮説が想定されている⁴⁾。Surfactant protein-D (SP-D) の血清および気管支肺胞洗浄液中レベルの比較は “spill-over” 仮説を支持する⁵⁾ものの、肺局所と全身での炎症は異なった制御を受けている可能性や低酸素が TNF- α system を活性化する機序も想定されている。

全身性炎症は栄養障害、骨粗しょう症、代謝性疾患、心血管疾患、抑うつなどと関連している (図 1)⁴⁾。さらに、全身性炎症を基盤とした複数の併存症がみられ、病態や予後に影響を及ぼすという観点から、COPD を慢性全身性炎症症候群 (chronic systemic inflammatory syndrome) と呼ぶことも提唱されている。最近の大規模コホート研究では、CRP, fibrinogen, 白血球数の 3 つの炎症マーカーがすべて高値を示す患者群では、心筋梗塞、心不全、2 型糖尿病、肺癌、肺炎で入院するリスクが有意に高いこと⁶⁾、さらに白血球数、IL-6, CRP, IL-8, fi-

brinogen, CCL-18/PARC, SP-D などの全身性炎症を反映するバイオマーカーを評価することにより、よりの確かな予後予測が可能となることが報告されている⁷⁾。以上のことから併存症の発症予防および管理において、全身性炎症に対する治療が必要不可欠と考えられる。吸入ステロイド薬や副腎皮質ステロイド投与による血清 CRP の低下や、TNF- α の抑制を目的としたインフリキシマブの投与などが報告されているが、現時点で確立された対策はなく、今後の重要な課題となっている。

身体活動性の低下と炎症

PI は全身性炎症を介して、さまざまな疾患を惹起すると想定されている。PI では内臓脂肪の蓄積および内臓脂肪へのマクロファージの集積により全身性炎症をきたすと考えられる。全身性炎症はインスリン抵抗性・動脈硬化・神経変性・腫瘍増殖などを引き起こし、心血管疾患、2 型糖尿病、抑うつ、認知障害、悪性腫瘍 (大腸癌、乳癌) など種々の疾患からなる “the diseasome of physical inactivity” が形成される (図 2)⁸⁾。

Peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1 α (PGC-1 α) はミトコンドリアの維持・生成に必要な転写共役因子であり運動と炎症との関連を説明する上で重要な因子の一つである⁹⁾。PGC-1 α は骨格筋における多様な遺伝子発現制御に関わっており、ミトコンドリアのバイोजェネシス、エネルギー基質酸化、筋線維タイプ、筋萎縮抵抗性等を規定することが示されている。PI では骨格筋における PGC-1 α が減少し、IL-6 や TNF- α の発現が増強され、血中 IL-6 や CRP 濃度は高値を示すことが知られている。逆に、運動は骨格筋における PGC-1 α の発現を誘導して炎症抑制に働く⁹⁾。

運動時に骨格筋からさまざまなサイトカイン産生が誘導され、それらはミオカインと呼ばれている。ミオカインとしては IL-6, IL-8, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), fibroblast growth factor 21 (FGF21) などがあげられる。代表的なミオカインである IL-6 は、運動時に血中レベルが一時的に著しく上昇する。運動後には、IL-6 の低下とともに IL-1 receptor antagonist-1 (IL-1ra) や IL-10 などの抗炎症性サイトカインの上昇が認められる⁷⁾。IL-6 の上昇は脂質代謝や糖代謝の面からは好ましい影響が認められるが、全身性炎症を増強する側面にも留意する必要がある。また、PI では骨格筋からの IL-6 産生

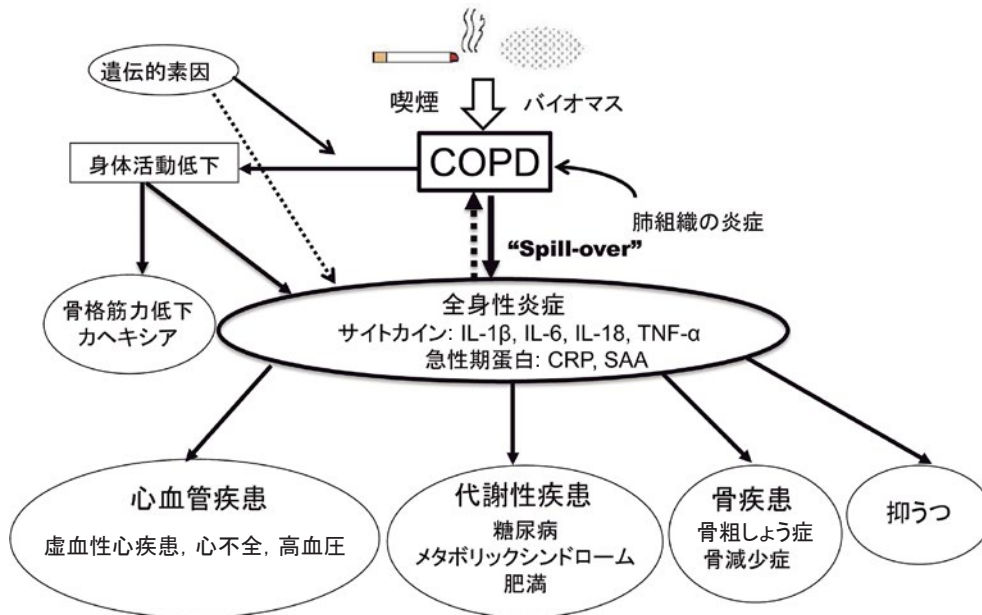


図1 COPDにおける全身性炎症と併存症.
(Barnes⁹⁾より改変)

が著しく高値を示すものの、継続的なりハビリテーションにより adaptation が誘導され、運動に伴う IL-6 の上昇が抑制されると考えられている (図3)¹⁰⁾。このことから、適切な運動療法によって過剰な IL-6 産生を抑制することが、全身性炎症の制御にも重要であると考えられる。

サルコペニアと全身性炎症

サルコペニアとは、「筋量と筋力の進行性かつ全身性の減少に特徴づけられる症候群で身体機能障害、QOL 低下、死のリスクを伴うもの」と定義される。加齢によるサルコペニアを原発性（一次性）サルコペニア、活動性の低下や低栄養、各種疾患に関連するものを二次性サルコペニアと分類している。近年、人口の高齢化に伴いサルコペニアが注目を浴びつつある。COPD では加齢に加え、PI や低栄養、全身性炎症などの多因子がサルコペニアに関与すると考えられる。

加齢によるサルコペニアの機序としては、筋蛋白質合成能低下と分解作用亢進および骨格筋に対する炎症性サイトカインの作用が考えられている。筋サテライト細胞の増殖を促進する因子である insulin-like growth factor-1 (IGF-1) は細胞膜の IGF-1 受容体に結合し、phosphoinosit-

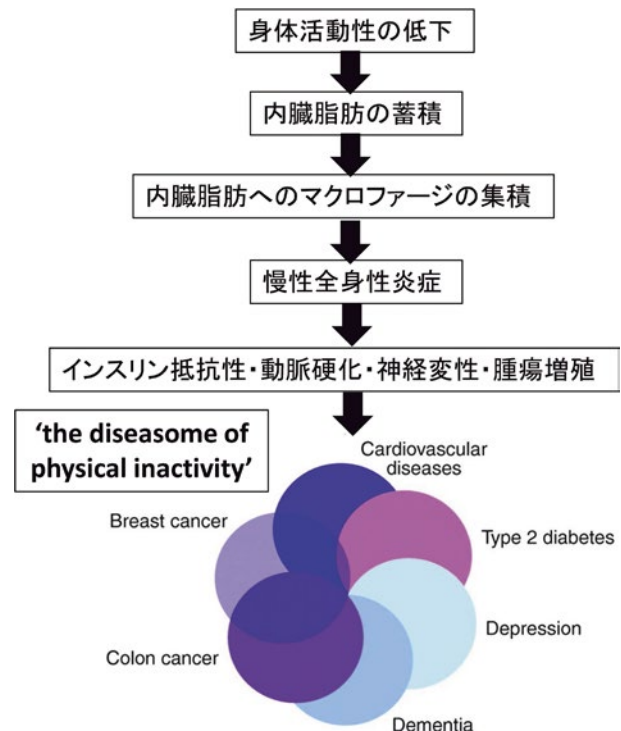


図2 Physical inactivity のもたらす影響 (仮説).
(Pedersen ら⁸⁾より改変)

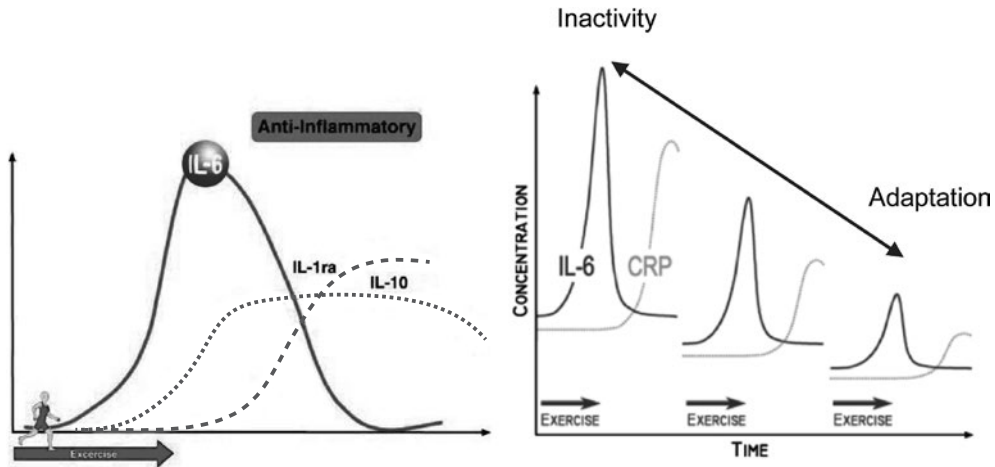


図3 運動時の血中サイトカインの動態および運動トレーニング効果。
(Pedersen ら⁸⁾, Fischer ら¹⁰⁾より改変)

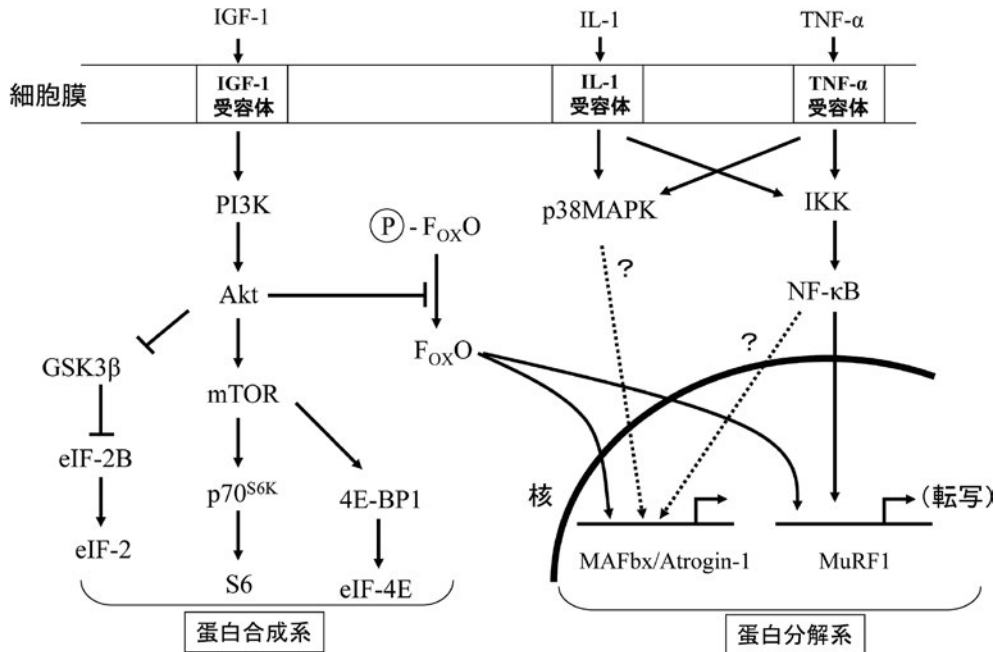


図4 骨格筋における筋蛋白質合成系と分解系。
(矢可部¹¹⁾より改変)

ide 3-kinase (PI3K), Akt のシグナル伝達系を活性化させる。活性化された Akt は下流の mammalian target of rapamycin (mTOR) を活性化させ、翻訳開始に関わる p70^{S6K} や、翻訳抑制因子 4E-BP1 のリン酸化を介して筋蛋白質合成能を亢進させる。加齢によって IGF-1 の分泌刺激となる growth hormone (GH) が低下するとともに活動

性の低下により骨格筋内で自己分泌される IGF-1 も減少する。すなわち加齢による IGF-1/Akt/mTOR 系の機能低下により、筋蛋白質合成能が低下している。また、骨格筋における蛋白質分解系のユビキチン-プロテアソーム系の亢進も重要な要因である。転写因子である FoxO の関与により筋特異的ユビキチンリガーゼである muscle

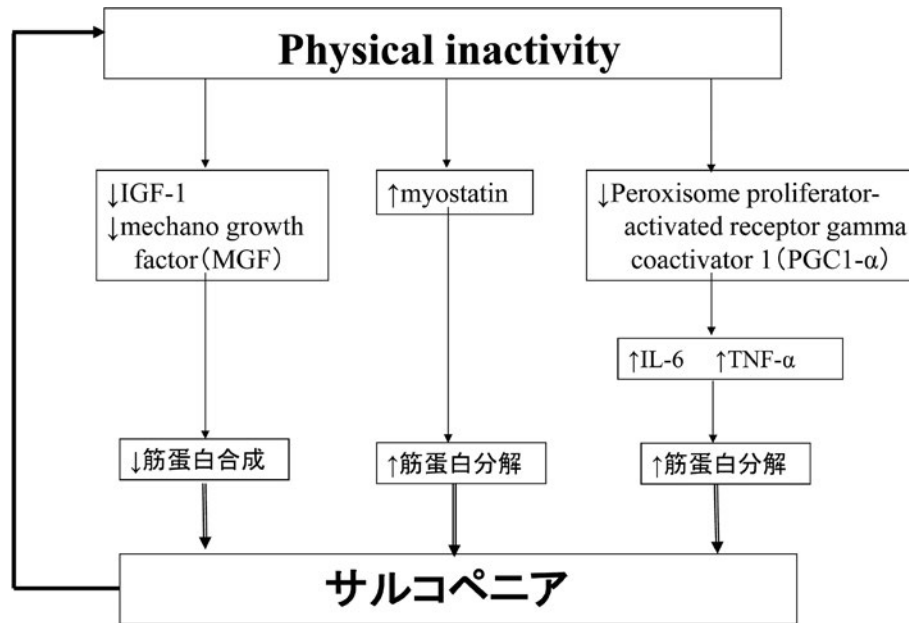


図5 Physical inactivity によるサルコペニアの発症機序.

ring finger 1 (MuRF-1) や muscle atrophy F-box (MAFbx)/Atrogin-1 の発現が亢進している。

加齢に伴う筋萎縮に関与する因子として、TNF- α 、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカインがあげられる。TNF- α は、IKK/nuclear factor kappa B (NF- κ B)系、IL-1はp38MAPKを介して、筋特異的ユビキチンリガーゼであるMuRF-1やMAFbx/Atrogin-1の発現を亢進させることにより筋蛋白分解を促進する(図4)¹¹⁾。高齢者ではIL-6が筋肉量と負の相関を示すことや、IL-6過剰発現マウスで認められる筋萎縮がIL-6受容体の抗体投与で完全に抑制されることから、IL-6の関与も示唆されている。

身体活動性とサルコペニア

サルコペニアの多様な原因のなかで最も重要と考えられるのが、PIである。PIによるサルコペニアの発症機序をまとめると、PIによって筋細胞の増殖を促進するIGF-1やmechano growth factor (MGF)と呼ばれる成長因子が低下し、筋蛋白合成が減少する。また、TGF- β スーパーファミリーに属するmyostatinの上昇は、筋蛋白分解を促進する。さらにPGC1- α の低下はIL-6やTNF- α の

上昇による炎症を増強し、筋蛋白分解に作用する(図5)。これらの要因により筋肉量の減少すなわちサルコペニアが発症し、サルコペニアに起因するPIがさらにサルコペニアを増悪させるという悪循環が存在する。高齢者では何らかの誘因によって筋量が減少した場合、回復が困難であることが知られている。身体活動性の向上はこのような悪循環を断つうえで重要な役割を果たす。

サルコペニアと併存症

COPDにおいて、サルコペニアと全身併存症とは相互に密接に関連している。COPDでは加齢に加えて、PIや栄養障害、全身性炎症に伴う二次性サルコペニアの要因が関与している。サルコペニアの進行により身体活動性が低下してくると抑うつや認知能の低下を合併しやすい。サルコペニアは骨粗しょう症の重要な要因であり、転倒による骨折リスクとなる。また、サルコペニアに伴う身体活動性の低下や筋力低下、運動能の低下は肥満の原因となり、インスリン抵抗性を惹起する。また、筋量の減少自体がインスリン抵抗性の原因ともなり、糖尿病や心血管疾患の発症要因となる(図6)。以上のことから、COPDにおけるサルコペニアは全身併存症の発症要因と

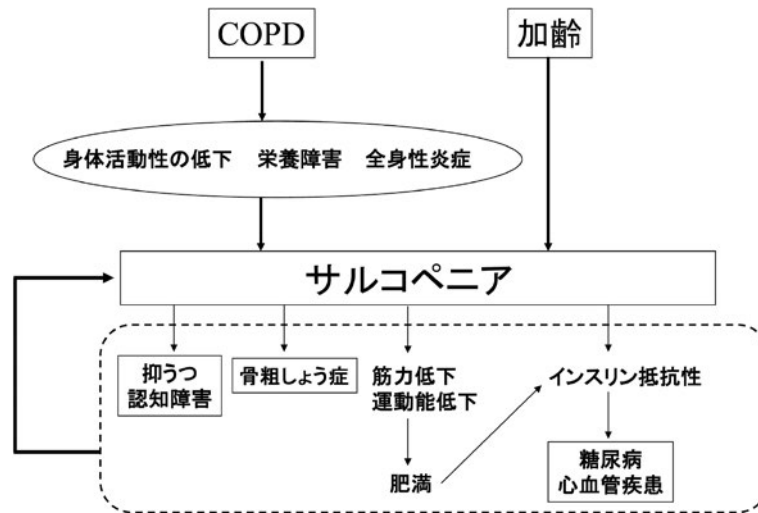


図6 COPDにおけるサルコペニアと併存症.

なり、それらの併存症は逆にサルコペニアを増悪させる要因になるという悪循環が成立する。

COPDにおける骨格筋機能障害

COPDでは、骨格筋の減少や質的变化に基づく骨格筋機能障害が認められる。特に下肢筋力の低下や下肢筋量の減少は、換気能力と同様に運動耐容能の規定因子として重要である。運動負荷試験時の運動中止理由の約40%は下肢の疲労感であり、呼吸困難のみでの中止よりも高頻度である。下肢筋力の低下の原因についてはいくつかの仮説が提示されており、労作時呼吸困難に基づく廃用性萎縮が大きな割合を占めていることは間違いないが、ステロイドの全身投与による“steroid-induced myopathy”やtestosteroneの減少、低酸素血症、栄養障害、酸化ストレスおよび全身性炎症の関与が報告されている¹²⁾。また、喫煙自体がCOPDの発症以前から筋萎縮に関与している可能性も示唆されている。COPDの30~40%に筋萎縮が認められ、体格指数 (body mass index : BMI) の低下がなくとも筋量の減少が存在することが二重エネルギーX線吸収法 (dual energy X-ray absorptiometry : DXA) やbioelectrical impedance analysis (BIA) によって明らかにされている。

COPDにおける筋萎縮のメカニズムとしてはいくつか提唱されているが、アポトーシスが原因とする報告もあ

る。すなわち terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick and labeling (TUNEL) 法を用いた検討で、下肢骨格筋細胞のアポトーシスが体重減少COPDで亢進していた。また、下肢運動筋において誘導型一酸化窒素合成酵素 (inducible nitric oxide synthase : iNOS) やNF- κ Bの発現が亢進しており、それに基づく筋蛋白質の合成低下や筋細胞のアポトーシスも指摘されている。他のメカニズムとしては、筋細胞再生システムの障害が報告されている。すなわち、COPD患者の下肢筋では筋再生能力を示す各指標と筋断面積が相関していることから、再生能力の低下が筋萎縮をきたす原因となる可能性が示唆されている。

COPDの血中IL-6やCRPの上昇が筋力低下や運動能の低下と関連することや、血中IL-8が大腿筋力と負の相関を示すことも報告されており、全身性炎症は骨格筋機能障害の原因となる。

身体活動性からみた全身性炎症の対策

最近 Moy らは、COPD患者においてさまざまな交絡因子を調整しても、日々の歩数で評価した身体活動性が高いほど血漿中CRPやIL-6が低値であることを示した¹³⁾。これはCOPD患者において、歩行を主体とした身体活動性の向上が全身性炎症の抑制に有効であることを

示唆している。一方、筋蛋白量の低下しているCOPD患者 (muscle-wasted patients) と、低下していない患者 (non-muscle wasted patients) において運動後のIL-6の増加を比較した検討では、muscle-wasted patientsではmaximal exercise後およびsubmaximal exercise後ともに血漿中IL-6の増加が有意に大きいことが示されている。さらに、最近の検討では、muscle-wasted patientsにおいては、非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) による換気補助下での運動の方が、換気補助なしの運動よりも血漿IL-6の上昇が抑制されることから、呼吸筋への負荷もIL-6の上昇の要因となることも示されている。これらの結果は、栄養障害患者に対する高強度の運動負荷は全身性炎症をより増強することを示唆している。

運動療法の実施にあたっては、全身性炎症の増悪に留意した運動強度や手法を検討する必要がある。その観点から、スタチン、peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) アゴニスト、Sirtuin (SIRT1) 活性化因子、抗TNF- α 抗体などの抗炎症治療の併用も考慮されるが、現段階で確立されていない。一方、抗炎症作用のある ω 3系脂肪酸およびビタミンAの含有率の高い栄養剤 (エネルギー比率: 炭水化物60%, 脂肪25%, 蛋白質15%) と、在宅での低強度運動療法の併用効果が報告されている。12週間の併用療法により、患者教育のみのコントロール群と比較し、血清hsCRP, IL-6, IL-8, TNF- α 濃度の有意な低下が認められている。

我々は全身性炎症、PI、栄養障害の対策として、グレリンの投与効果に注目している。胃から分泌されるグレリンは、下垂体にある成長ホルモン分泌促進因子受容体を介して、細胞内カルシウム濃度を上昇させ、強力に成長ホルモン (growth hormone: GH) の分泌を促す。GH independentな作用としても摂食促進、抗炎症作用、脂肪組織の利用抑制、交感神経抑制など多彩な生理作用を発揮する。

我々は、多施設共同研究として、呼吸リハビリテーションに加えてグレリンの経静脈的投与効果を検証するdouble blind controlled trialを施行した。グレリンは3週間投与とし、投与前後で自覚症状や運動能、栄養状態などを評価し、投与終了4週間後にも再評価を行った。グレリン投与は、投与後3週目で得られた6分間歩行距離の延長効果を投与後7週目まで持続させるとともに、症状およびQOLの改善効果も持続することが明らかになった¹⁴⁾。

おわりに

近年の研究成果から、身体活動性の低下が全身炎症を介して種々の疾患の発症要因となり、運動には抗炎症効果が認められることが明らかにされた。COPD患者においても身体活動性が最も重要な予後因子となることが示され、日本呼吸器学会のガイドラインにおいても身体活動性の向上が治療戦略のなかに盛り込まれた。身体活動性の向上は、従来COPDの全身併存症の基盤病態とされてきた全身性炎症の対策としても重要であり、今後さらに検討すべきと考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) GOLD Committee. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report; Bethesda: National Heart, Lung and blood Institute, 2014 up dated. www.goldcopd.org
- 2) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第4版作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第4版. 2013; 21-3.
- 3) Waschki B, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. Chest 2011; 140: 331-42.
- 4) Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: Effects beyond the lungs. PLoS Med 2010; 7: e1000220.
- 5) Wouters EFM, et al. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Is there a connection? Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 638-7.
- 6) Thomsen M, et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 982-8.
- 7) Celli BR, et al: Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive

- tive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1065-72.
- 8) Pedersen BK. The diseasome of physical inactivity —and the role of myokines in muscle—fat cross talk. *J Physiol* 2009; 587: 5559-68.
 - 9) Handschin C, et al. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454: 463-9.
 - 10) Fischer CP, et al. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports* 2007; 17: 580-7.
 - 11) 矢可部満隆. サルコペニアのメカニズム. 関根里恵, 他編. サルコペニア 24 のポイント. 大阪: フジメディカル出版. 2013; 27-30.
 - 12) Romme EA, et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* 2013; 45: 91-6.
 - 13) Moy ML, et al. Daily step count is associated with plasma C-reactive protein and IL-6 in a US cohort with COPD. *Chest* 2014; 145: 542-50.
 - 14) Miki K, et al. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2012; 7: e35758.

Abstract

Physical activity and systemic inflammation of COPD

Hiroshi Kimura^a, Atsuhiko Fukuoka^b and Masanori Yoshikawa^a

^aSecond Department of Internal Medicine, Nara Medical University

^bDepartment of Internal Medicine, Yoshino-cho National Health Insurance Yoshino Hospital

Because chronic obstructive pulmonary disease (COPD) often develops in long-time smokers in middle age, the patients frequently have a variety of other diseases related to either smoking or aging. Moreover, COPD itself also has significant extrapulmonary (systemic) effects. Therefore, COPD has been recognized as a systemic disease with significant comorbidities. Increasing evidence indicates that systemic inflammation is among the most important underlying mechanisms of comorbidities. In patients with COPD, physical inactivity (PI) caused by breathlessness is related not only to impairment of quality of life, but also to the strongest predictor of poor prognosis. It is generally accepted that PI is associated with chronic systemic inflammation. Similarly, it may contribute to the development of systemic inflammation in patients with COPD. PI is also associated with sarcopenia to induce depression, osteoporosis, metabolic disorder and cardiovascular diseases. Although improvement and maintenance of physical activity may play an important role in the reduction of systemic inflammation and the prevention of comorbidities, further studies should be required.