サルコペニアの科学と臨床

3) 呼吸器疾患とサルコペニア・フレイル

海老原 寛¹⁾ 岡崎 達馬²⁾**Key words** 慢性呼吸器疾患, 慢性炎症, 誤嚥性肺炎

はじめに

慢性呼吸器疾患患者は、共通して呼吸困難を trigger とする負のスパイラルに陥りやすい (図 1)。この慢性呼吸器疾患の負のスパイラルとフレイルの悪循環は多くの部分でオーバーラップしており、慢性呼吸器疾患患者がサルコペニア・フレイルに陥りやすいことは容易に想像がつく。慢性呼吸器疾患の代表である慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) においては、抗重力筋である脊柱直立筋の断面積が病期の進行とともに萎縮していき、その萎縮の程度が予後の優れた指標となっていることが報告されている¹⁾。

この COPD が筋萎縮・サルコペニアを起こす機序としては、負のスパイラルによる不活動や、疾患そのものあるいは不活動によって引き起こされる慢性炎症、そして低酸素血症によるものが考えられている。この 3 つはどれもコピ

キチン系の蛋白分解過程及びオートファジーによる融解過程両者とも引き起こすことが報告されている。さらには、喫煙やステロイド剤、加齢の筋萎縮・サルコペニアへの影響も当然考えられ、これらは全ての慢性呼吸器疾患共通の事象であることより、全ての慢性期呼吸器疾患患者は共通して同様の機序でサルコペニアに陥りやすく、それが病期や生命予後と関連している可能性があると思われる (図 2)。

1. 慢性呼吸器疾患としての誤嚥性肺炎

実際に患者を診ていると、時々発熱し、それが 1~2 日ですぐ収まり、そのときに多少 SpO₂ の低下もみられる、という状態が数カ月続いているケースが多々ある。そのような患者の身体機能が徐々に低下し、熱が下がらなくなり、入院時に胸部 CT (computed tomography) を撮影すると、エアブロンコグラムを伴う新しいと思

¹⁾ 東邦大学大学院医学研究科リハビリテーション医学講座, ²⁾ 東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野

115th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Symposium: 1. Science and clinical findings in sarcopenia; 3) Sarcopenia and frailty in patients with respiratory diseases.

Satoru Ebihara¹⁾ and Tatsuma Okazaki²⁾: ¹⁾ Department of Rehabilitation Medicine, Toho University Graduate School of Medicine, Japan and ²⁾ Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.

本講演は、平成 30 年 4 月 13 日 (金) 京都市・京都市勤業館 (みやこめっせ)/ロームシアター京都にて行われた。

われる浸潤影とともに、固く、以前から存在していると思われるコンソリデーション（肺胞性均等影）が背側にあることが確認される。私たちは、そのような誤嚥性肺炎患者が亡くなった

ときの剖検肺において、コンソリデーションの部分にリンパ管新生を多数確認した²⁾。

このようなことが実際に少量ずつの慢性的な誤嚥によって起こり得るのかについて、とろみ剤等の通常の誤嚥物と類似したものを少量、連日、マウスに経鼻投与することにより検証した。すると、4週間後、気管と肺両方においてリンパ管新生を伴う炎症が存在することが確認された。このことは、これまで急性炎症としてのみ捉えがちであった誤嚥性肺炎が、ケースによっては、慢性炎症の側面を色濃く有することを表している²⁾。

このこととこれまでの研究成果から、従来、誤嚥性肺炎は急性炎症で外因性感染症として捉えられることが多く、抗菌薬治療が主として行われてきたが、これからは慢性炎症の側面もある内因性感染症と捉え、機能回復中心の治療へのパラダイムシフトが必要と思われる（図3）³⁾。

図1 慢性呼吸器疾患の負のスパイラル

図2 慢性呼吸器疾患がサルコペニアを誘発する機序

2. 誤嚥性肺炎患者の筋萎縮・サルコペニア

以上のことから、誤嚥性肺炎も慢性呼吸器疾患の側面を有することが明らかとなり、そうになると、ほかの慢性呼吸器疾患と同じように、不活動・慢性炎症・低酸素血症を通して、筋萎縮・サルコペニアを引き起こすものと思われる。これまで、サルコペニアは高齢者の嚥下障害の危険因子であるという報告や、嚥下サルコペニアの指標である舌圧低下が嚥下障害と関係するという報告、さらには、サルコペニアは誤嚥性肺炎の予後規定因子であるという報告がなされて

きた^{4~6)}。つまり、サルコペニアは嚥下障害や誤嚥性肺炎の悪化因子であることは示されてきたものの(図4)、誤嚥性肺炎そのものがサルコペニアを引き起こすかどうかについては不明であった。

そこで、私たちは、誤嚥性肺炎で入院してきた高齢者において、筋萎縮・サルコペニアが起きているかを、ルーチンに撮影している胸部CTでのTh12レベルでの脊柱起立筋の断面積を比較することにより調査した。誤嚥性肺炎の患者の多くは3週間ほどで回復・退院しており、同様に3週間前後でCT撮影したそれ以外のさまざまな疾患の入院患者と比較した。すると、誤嚥性肺炎患者は3週間後に約15%と有意に筋萎縮がみられ、その萎縮度はほかの疾患より有意に大きく、誤嚥性肺炎はサルコペニアを引き起こしやすい疾患である可能性が示唆された⁷⁾。

しかし、本研究のような臨床研究において、患者の基礎疾患やリハビリテーション等の介入の影響を統一することは困難であることから、前述した誤嚥性肺炎のマウスモデルを対象に調べることにした。少量ずつの慢性的な誤嚥を4週間続け、呼吸筋の代表として横隔膜、嚥下筋の代表として舌、四肢筋の代表として前脛骨筋を解析した。その結果、横隔膜、舌全てで筋線

図3 誤嚥性肺炎の理解のパラダイムシフト

図4 サルコペニアが誤嚥性肺炎を引き起こす機序

図5 サルコペニアと誤嚥性肺炎の負のスパイラルと嚥下リハビリテーションの役割

維の径縮小がみられ、筋萎縮・サルコペニアが起きていることが明らかになった。さらに、それぞれの筋で、ユビキチン/プロテアソーム系とオートファジー系のどちらがサルコペニアに関係しているのかを分子生物学的手法を用いて解析したところ、横隔膜ではユビキチン/プロテアソーム系が、舌ではオートファジー系が関与し、前脛骨筋ではその両方が関与していることが判明した⁷⁾。

3. 誤嚥性肺炎によるサルコペニアへの対応

これまでの研究結果をまとめると、誤嚥性肺炎においては、嚥下障害があると誤嚥を繰り返し、それが肺の炎症を引き起こし、ユビキチン/プロテアソーム系あるいはオートファジー系を活性化し、筋萎縮・サルコペニアを引き起こし、さらに、それが嚥下障害を悪化させるという、サルコペニアを介する負のスパイラルが存在することが明らかになった（図5）。さらに、誤嚥

性肺炎によって惹起されるサルコペニアの分子経路が筋の種類によって違うことがわかってきた。従って、これらの分子経路を標的としてサルコペニアに対処すればよいと思われるが、そのような分子標的治療の実現には時間を要すると思われる。

現在、誤嚥性肺炎が高齢者の主な死因であることを考えると、その悪化要因・予後規定要因であるサルコペニア対策は急務であると思われる。現在のところ、嚥下障害の負のスパイラルを逆回転させる最も有効な方法は、口腔ケア等を含む包括的な嚥下リハビリテーションである（図5）。この包括的な嚥下リハビリテーションを機能させるには、病院全体で対象者（嚥下障害患者）をピックアップし、多職種連携チームで取り組む体制を構築することが重要である。

この際、全ての患者に対し、もれなく、そして、できるだけ速やかに嚥下機能を評価する必要がある。そのためには、病院内で、チーム医療により、嚥下に対するマネジメントが効率

良く、かつ的確に行われている必要がある。東邦大学医療センター大森病院の嚥下障害対策システムにおいては、リンクナース（病棟嚥下係）を各病棟に配置し、病棟内での嚥下障害患者を網羅的にスクリーニング評価している。嚥下機能に問題のある症例がリンクナースによってピックアップされた場合、多職種からなる嚥下障害対策チームにすぐに連絡され、迅速なチーム回診で対応にあたっている⁸⁾。

おわりに

慢性呼吸器疾患のサルコペニアにもリハビリテーションが有用であるが、その恩恵をより受けるのは、廃用の要素が強い患者である⁹⁾。高齢者肺炎におけるリハビリテーションの位置付けや適応については、昨今のガイドラインでもあまり明確には記載されていない。

「成人肺炎診療ガイドライン2017」（日本呼吸器学会，2017年）では、高齢者の院内肺炎と医

療・介護関連肺炎に対して「誤嚥性肺炎のリスクの判断」ならびに「疾患終末期や老衰状態の判断」を行い、「易反復性の誤嚥性肺炎のリスクあり、または疾患終末期や老衰の状態」と判断されたときは抗菌薬治療をしない選択肢も考慮するとされている¹⁰⁾。しかし、この「易反復性の誤嚥性肺炎のリスクあり」や「経口摂取断念」等の非常に重い判断は、個人の医療者単独で行うべきではないと考える。多職種が関わるチーム医療のなかで、各チームの密な連携のもと、合意を形成しつつ判断されなければならない。そのことが、患者に対する適切な医療の提供につながるだけでなく、医療者自身を守ることにもつながる。全ての医療機関にとって、チーム医療のアプローチとして、摂食・嚥下障害対策チーム、エンド・オブ・ライフケアチームを設置することは非常に重要なことと思われる。

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

文献

- 1) Tanimura K, et al : Quantitative Assessment of Erector Spinae Muscles in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Novel Chest Computed Tomography-derived Index for Prognosis. *Ann Am Thorac Soc* 13 : 334-341, 2016.
- 2) Nihei M, et al : Chronic inflammation, lymphangiogenesis, and effect of an anti-VEGFR therapy in a mouse model in human patients with aspiration pneumonia. *J Pathol* 235 : 632-645, 2015. doi : 10.1002/path.4473.
- 3) Ebihara S, et al : Dysphagia, dystussia, and aspiration pneumonia in elderly people. *J Thorac Dis* 8 : 632-639, 2016. doi : 10.21037/jtd.2016.02.60.
- 4) Maeda K, Akagi J : Decreased tongue pressure is associated with sarcopenia and sarcopenic dysphagia in the elderly. *Dysphagia* 30 : 80-87, 2015. doi : 10.1007/s00455-014-9577-y.
- 5) Maeda K, Akagi J : Sarcopenia is an independent risk factor of dysphagia in hospitalized older people. *Geriatr Gerontol Int* 16 : 515-521, 2016. doi : 10.1111/ggi.12486.
- 6) Maeda K, Akagi J : Muscle Mass Loss Is a Potential Predictor of 90-Day Mortality in Older Adults with Aspiration Pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 65 : e18-22, 2017. doi : 10.1111/jgs.14543.
- 7) Komatsu R, et al : Aspiration Pneumonia Induces Atrophy in Respiratory, Skeletal, and Swallowing Muscles in a Mouse Model. *J Cachex Sarco & Muscle* (in press).
- 8) 海老原覚，関谷秀樹：誤嚥性肺炎の予防戦略。嚥下医学 6 : 40-45, 2017.
- 9) Igarashi A, et al : Using 6-Min Walk Distance Expressed as a Percentage of Reference to Evaluate the Effect of Pulmonary Rehabilitation in Elderly Patients With Interstitial Lung Disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 26, 2018 (in press).
- 10) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2017作成委員会編：成人肺炎診療ガイドライン2017。日本呼吸器学会，東京，2017, iii.