

原著

COPD患者における肺機能及び身体活動性と 血清中アネキシンA1との関連について

水野 友貴
内海 裕、秋山 真親
佐々木 信人、前門戸 任

岩手医科大学 内科学講座
呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野

Tomotaka Mizuno
Yu Uchumi, Masachika Akiyama
Nobuhito Sasaki, Makoto Maemondo

Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary Medicine,
Allergy, and Rheumatology, Iwate Medical University School of Medicine

要旨 背景・目的：アネキシンA1(AnxA1)は筋細胞再生時に骨格筋から産生遊離される分子であり、身体活動性との関連が示唆される。身体活動性は慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療における主要項目の1つとして重要視されている。本研究においてCOPD患者の肺機能、骨格筋量、活動量と血清AnxA1との関連を調べ、COPD患者における閉塞性障害と関連する新しい指標としての可能性を検討した。
方法：COPD患者について、血清中のAnxA1濃度を測定し、併せて骨格筋量、体脂肪量及び肺機能を測定した。加えて、一部の患者に加速度計を装着し、活動量を測定した。
結果：COPD患者において、血清中のAnxA1濃度は年齢と有意な正の相関を示し($r; 0.44, p; 0.04$)、一秒量 (FEV1)と負の相関を示す傾向を示した($r; -0.35, p; 0.09$)。血清AnxA1濃度は骨格筋量とは相関を示さなかった。身体活動性の指標としての消費総カロリー/日は年齢と負の有意な相関を示したが ($r; -0.605, p; 0.037$)、血清AnxA1濃度とは相関を示さなかった。

キーワード COPD, 呼吸機能, アネキシンA1

『呼吸』eレポート 2(1) 12-27, 2018

<http://www.respiration.jp/erep/mokuji.php?y=2018&v=1>

緒言

COPDの病態は不可逆的な進行性閉塞性換気障害であり、肺における持続的で異常な炎症反応に特徴づけられる¹⁾。COPDの重症度に肺外の合併症が大きく関与していることは広く認知されてきた²⁾。COPD患者では、運動時の呼吸困難が主症状であり、呼吸困難による身体活動性の低下が軽症時より指摘されている³⁾。

身体活動性の低下は心疾患、脳血管疾患、糖尿病などの全身性合併症の原因と考えられ、COPD患者の急性増悪回数や生存期間と密接な関連がある⁴⁾。その原因には骨格筋から分泌されるMyokineと呼ばれる1群の分子群があり、いくつかのMyokineはCOPDの重症度との関連や予後予測因子としての可能性が報告されている^{5, 6)}。その中の1つであるアネキシンA1(Annexin A1:AnxA1)は骨格筋再

生に重要な役割を持ち、筋組織傷害の修復時に産生される⁷⁾。AnxA1の血清中濃度と身体活動性との相関が認められれば、血清中AnxA1濃度がCOPD患者の重症度判定や予後予測因子となる可能性が示される。

COPDにおいては、重症度とBMIの低下の関連が指摘されており、BMI低下はCOPDの予後因子である。加えて近年、重症COPD患者におけるBMI低下時の骨格筋量の低下が指摘されており、サルコペニアが深刻な問題として認識されている⁸⁾。

本研究においては、COPD患者の血清AnxA1濃度及び高精度体成分分析装置による骨格筋量の測定を行った。加えて、加速度計の装着によるCOPD患者の運動量測定を施行して、BMI、骨格筋量、日常生活の活動量との関連を解析した。

表1 COPD患者の身体因子、肺機能及び血清アネキシンA1濃度

性別	男性20人、女性2人
年齢 (年)	72.5 ± 9.15
身長 (cm)	164.0 ± 7.51
体重 (kg)	66.9 ± 11.6
体脂肪量	17.2 ± 9.13
骨格筋量	32.2 ± 11.9
BMI	24.7 ± 3.66
罹病期間 (年)	6.14 ± 3.24
VC (L)	3.38 ± 0.823
VC%.pred. (%)	97.0 ± 16.6
FEV1 (L)	1.84 ± 0.84
FEV1%.pred. (%)	57.7 ± 16.6
アネキシンA1(ng/ml)	1.63 ± 0.8
GOLDステージ分類 (n)	II:17, III:3, IV:2

(average ± SD)

方法

対象：2016年4月から2017年12月の期間に岩手医科大学病院・呼吸器・アレルギー・膠原病内科外来に通院中COPD患者について、文書にて本研究参加の同意を取得した。COPDの診断は“Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease criteria¹⁾”の基準に従った。

身体測定：身長、体重、BMIに加えて、高精度体成分分析装置 (InBody430)を用いて、体脂肪量、骨格筋量を測定した。

肺機能：チェスト社製CHESTAC-8800 (チェスト, 東京)を用いて、肺活量 (vital capacity:VC)、努力肺活量 (forced vital capacity:FVC)、一秒量 (forced expiratory volume in one second:FEV1)を測定した。%予測値は日本呼吸器学会による値に基づいて算定した^{9,10)}。スパイロメトリーの施行方法はATS/ERS Task Force 推薦のThe standardization of lung function testing に基づいた¹¹⁾。

アネキシンA1：血清中AnxA1濃度をELISA法 (Human Annexin A1 ELISA Kit, ASSAY PRO EA3612-1)にて測定した。

日常生活活動性：COPD患者の身体活動性を活動量計

(オムロン社製)で測定する。結果は活動量計を装着し、活動した5日間を選び、5つの値の中央値を解析した。

統計解析：2変数の相関関係はPearson's Correlation Coefficientにより、解析を行った。解析には SPSS Statistics ver.23 (IBM社製)を用い、有意水準は5%とした。

結果

今回の研究参加に同意の得られた33名のCOPD患者のAnxA1値を測定したが、10SDを超える高値例1名、閾値以下の低値例9名、データが不備であった1名を除いた22名 (男性20名、女性2名)で解析した。また、そのうちの12名 (男性12名、女性0名)については、活動量計を装着して、総カロリーや活動量を測定した。

1. COPD患者における身体的特徴、肺機能及びAnxA1測定
解析対象とした22名のCOPD患者の患者背景と測定結果を表1に示す。22名中17名がGOLD ステージIIの中等症の患者であった。平均年齢は72.5歳の高齢者の患者群であり、BMIは24.7と健常者と変わらない値を示している。一秒量の予測値は57.7%と重症に近い高度の閉塞性障害を示しており、血清AnxA1濃度は1.63 ± 0.8 (平均 ± 標準偏差)であった。

2. COPD患者における身体因子及び肺機能と血清AnxA1との相関
血清AnxA1値はBMI及び骨格筋量と相関を示さなかったが、年齢 (52歳から89歳)と有意な正の相関関係を示した ($r:0.44$, $p:0.04$) (図1)。また、一秒量 (FEV1)と有意ではないが相関する傾向を示した ($r:-0.367$, $p:0.09$) (図2)。

一方、高精度体成分分析装置によって測定した骨格筋量は、年齢、BMI、肺機能 (VC, FEV1)と相関を示さなかった。(表2)

3. 身体活動性と身体因子、肺機能及び血清AnxA1濃度との相関

総カロリーや活動量を測定した12名の患者の身体因子、肺機能及び血清AnxA1濃度を表3に記載した。総カロリーは平均2,056 ± 397 kcalで、生活活動エクササイズは平均1.70 ± 1.12であった。

COPD患者における生活総熱量と年齢、BMI、FEV1、骨格筋量、血清AnxA1濃度との相関を見ると、年齢と有意な負の相関を示した ($r:-0.605$, $p:0.037$) (図3)。一方、生活活動量は年齢、BMI、骨格筋量、血清AnxA1濃度と相関を示さなかったが、FEV1とは相関する傾向を示した ($r:-0.531$, $p:0.076$)。

表2 COPD患者の身体因子及び肺機能と血清Annexin A1との相関

* p<0.05

	年齢	BMI	VC (L)	FEV1 (L)	骨格筋量
骨格筋量	r -0.218	0.297	0.29	0.22	-
	p 0.30	0.179	0.19	0.326	-
Annexin A1	r 0.44	0.034	-0.35	-0.367	0.09
	p 0.04*	0.879	0.11	0.09	0.69

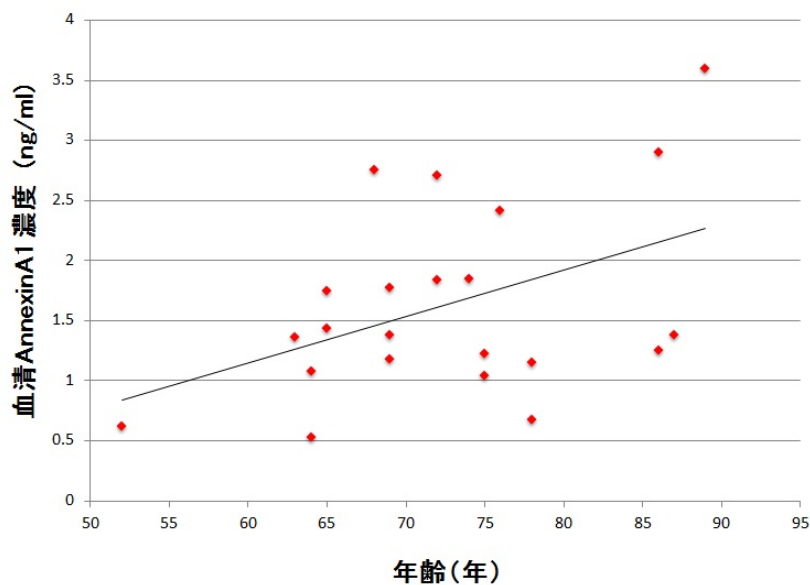


図1 血清アネキシンA1濃度と年齢との関係

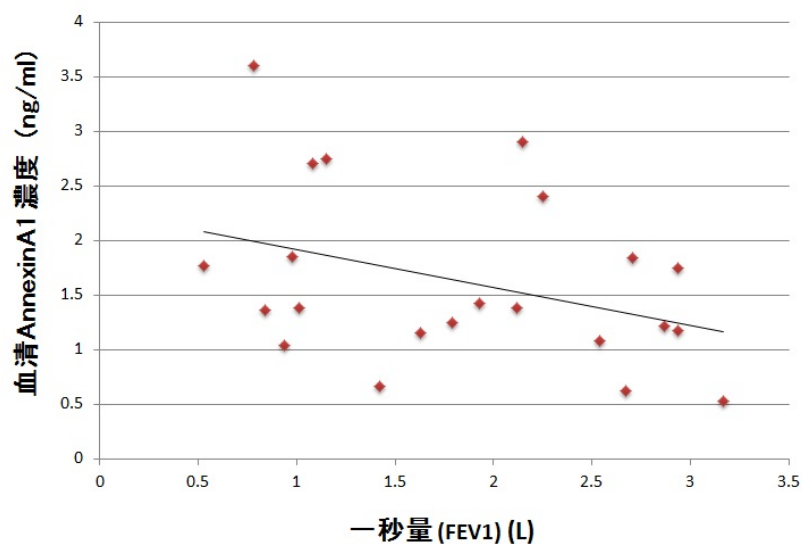


図2 血清アネキシンA1濃度と一秒量との関係

表3 COPD患者（12人）における活動量計による活動性測定 (average ± SD)

年齢	74.3 ± 8.0
BMI	23.3 ± 3.22
骨格筋量	29.5 ± 11.5
FEV1.0 (L)	1.59 ± 0.88
アネキシンA1 (ng/ml)	1.23 ± 0.75
総カロリー(kcal)	2056 ± 397
生活活動エクササイズ(Ex)	1.70 ± 1.12

表4 COPD患者の身体因子、肺機能、血清AnxA1と活動性因子の相関 * p<0.05

	年齢	BMI	FEV1 (L)	骨格筋量	Annexin A1
生活総熱量	r -0.605	0.398	0.009	0.304	-0.104
	p 0.037*	0.20	0.978	0.337	0.747
生活活動量	r -0.366	0.295	-0.531	-0.026	0.224
	p 0.242	0.353	0.076	0.935	0.483

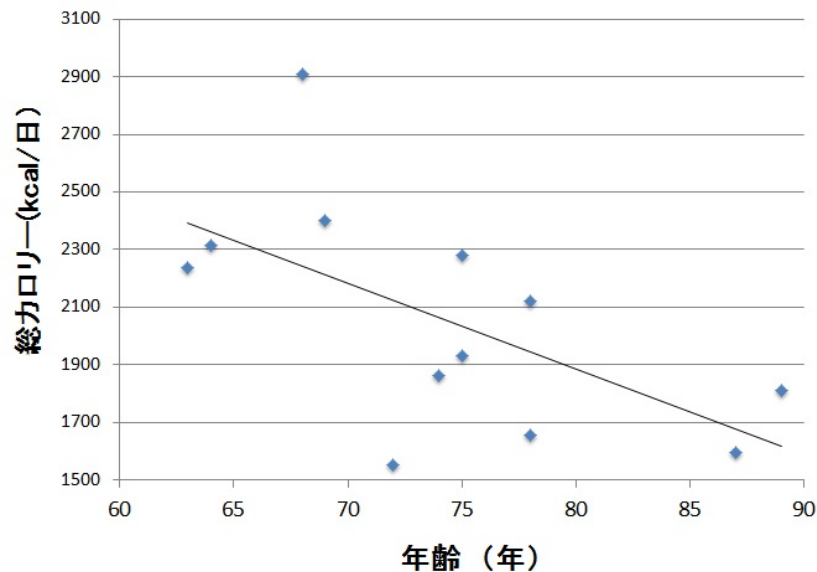


図3 COPD患者における消費総カロリーと年齢との関連

考察

COPD患者における病態及び症状コントロールに、薬物療法のみでなく、運動の必要性が指摘されている²¹⁾。COPDは、運動時の呼吸困難が主症状であり、日常の活動量が低下する。こうした身体活動性の低下は合併症の発症につながり、予後の悪化の原因になっていると考えられている。また、身体活動性の低下は骨格筋量の低下に

つながり、サルコペニアとCOPDの重症化との関連が指摘されている²²⁾。

近年骨格筋収縮時に筋細胞から分泌されるMyokineという蛋白群が血管内皮細胞等の活性化に重要な役割を果たしていることが明らかにされ、身体活動の分子的作用が明らかにされつつある²³⁾。

アネキシンファミリー蛋白群は膜融合の促進に関与しており、筋線維膜の障害修復に関わっていることが知られている^{7,12)}。AnxA1はカルシウム依存性に細胞膜に結合する性質があり、アネキシンスーパーファミリー蛋白群で最初に明らかにされた分子である¹³⁾。アネキシンの特徴は約70個のアミノ酸配列の4から8個の繰り返しユニットを含む保存コア領域を有することである。AnxA1は細胞内小胞の移動に関わり、広い範囲の細胞活動に役割を果たしている¹⁴⁾。具体的には、AnxA1は好中球遊走^{15,16)}、急性、慢性炎症に加え^{17,18)}、細胞増殖及び分化に関与し、細胞内骨格や細胞外マトリクス統合性の維持に関与している。特に近年AnxA1の骨格筋再生における役割が注目されてきており、特に細胞外に分泌されたAnxA1は筋細胞の移動及び筋細胞増殖や分化に必要な細胞内シグナル伝達にかかわっていることが明らかにされてきた^{19,20)}。

AnxA1はこれまでCOPDとの関連については報告はないが、Myokineの一つであり、COPD患者における身体活動性の指標となる可能性がある。本研究において、血清AnxA1濃度とFEV1の絶対量と負の相関を示す傾向を示した。血清AnxA1濃度とFEV1%pred. は相関がなくなることと血清AnxA1濃度と年齢が有意な正の相関を示したことにより、筋組織の老化とAnxA1産生に何らかの関連が示唆される。FEV1%pred. は年齢による補正がされるため、血清AnxA1濃度とFEV1の絶対量の関係の方がより強い相関が示されたものと考えられる。

また、高精度体成分分析装置で骨格筋量を測定して、血清AnxA1濃度との相関を調べたが、有意の相関は見られなかった。この原因の一つとして、血清AnxA1濃度と運動との関連が明らかではなく、直近の運動の強さが血清AnxA1濃度に影響を与えた可能性がある。また血清AnxA1濃度の日内変動も不明であり、測定のための採血時間が適正であったかという問題がある。加えて、健常者やCPPD患者の数が少なかったことも関係した可能性がある。

ただ血清AnxA1濃度が年齢と有意な負の相関を示したことは、COPD患者においては老齢化に伴い、骨格筋傷害が強く出る傾向にあることが示唆される。ただAnxA1は炎症反応とも関連するため、別の角度からの解析が必要である。加えて血清AnxA1濃度はFEV1の絶対量と負の相関の傾向を示した。閉塞性障害が高度になればなるほど筋傷害が強く出やすいことを示唆するものとも推測されるが、運動量や骨格筋量を加味した解析が今後重要と考えられる。

COPD患者では身体活動性が低下することが報告されているが、本研究では一部の少数の患者ではあるが、活動量計を装着して、COPD患者の日常の活動量を測定した。結果は一日消費総カロリーや生活活動量と身体因子、肺機能、血清AnxA1濃度との相関を解析したが、血清AnxA1濃度との有意な相関は見られなかった。しかし、測定できた患者が少数であり、有意差を示さなかったとも考えられるため、解析する人数を増やしてさらに検討する必要がある。一日消費総カロリーは年齢と有意な負の相関を示した。高齢化に伴い、身体活動量は低下していくことは妥当なことと考えられ、この結果は、本研究活動量計による活動量の測定が適正であったことを示している。生活活動量は一秒量と負の相関の傾向を示したが、解析数が少なく今後の検討が必要である。

文献

- 1) Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 347-65.
- 2) Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1165-85.
- 3) Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 May 1; 171(9):972-7
- 4) Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K-C, Meyer T, Watz H, Magnussen H. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD. A prospective cohort study. *Chest* 2011; 140: 331-42.
- 5) Sugiyama Y, Asai K, Yamada K, Kureya Y, Ijiri N, Watanabe T, Kanazawa H, Hirata K. Decreased levels of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, are related to emphysema associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Mar 2; 12:765-772.

- 6) Pedersen BK, Febbraio MA Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008 Oct;88(4):1379-406.
- 7) Bizzarro V, Petrella A, Parente L Annexin A1: novel roles in skeletal muscle biology. *J Cell Physiol.* 2012 Aug;227(8):3007-15
- 8) Scarlata S, Cesari M, Antonelli Incalzi R Sarcopenia in COPD. *Thorax.* 2015 Jul;70(7):693-4.
- 9) Sasaki E, Nakamura M, Kida K, et al. Reference values for spirogram and blood gas analysis in Japanese non-smoking healthy adults. *J Jpn Respir Soc* 2001; 39: 383-99
- 1 0) Kubota M et al. Reference values for spirometry, including vital capacity, in Japanese adults calculated with the LMS method and compared with previous values. *Respir Investig* 52: 242-250, 2014
- 1 1) Miller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, et al.J., 2005. Standardisation of spirometry (series ATS/ERS task force: standardization of lung function testing). *European Respiratory Journal* 26, 319-338.
- 1 2) Bizzarro V, Belvedere R, Dal Piaz F, Parente L, Petrella A Annexin A1 induces skeletal muscle cell migration acting through formyl peptide receptors. *PLoS One.* 2012;7(10):e48246
- 1 3) Gerke V, Moss SE. 2002. Annexins: From structure to function. *Physiol Rev* 82:331-371.
- 1 4) Gerke V, Creutz CE, Moss SE. 2005. Annexins: Linking Ca²⁺ signalling to membrane dynamics. *Molecular Cell Biol* 6:449-461.
- 1 5) Gil CD, La M, Perretti M, Oliani SM. 2006. Interaction of human neutrophils with endothelial cells regulates the expression of endogenous proteins annexin 1, galectin-1 and galectin-3. *Cell Biol Int* 30:338-344.
- 1 6) Williams SL, Milne IR, Bagley CJ, Gamble JR, Vadas MA, Pitson SM, Khew-Goodall Y. 2010. A proinflammatory role for proteolytically cleaved annexin A1 in neutrophil transendothelial migration. *J Immunol* 185:3057-3063.
- 1 7) Lim LH, Pervaiz S. 2007. Annexin 1: The new face of an old molecule. *FASEB J* 21:968- 975.
- 1 8) Perretti M, D'Acquisto F. 2009. Annexin A1 and glucocorticoids (as effectors of the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 9:62-70.
- 1 9) Huo X, Zhang JW. 2005. Annexin 1 regulates the erythroid differentiation through ERK signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 331:1346-1352.
- 2 0) Monastyrskaya K, Babiychuk EB, Draeger A. 2009. The annexins: Spatial and temporal coordination of signaling events during cellular stress. *Cell Mol Life Sci* 66:2623-2642.
- 2 1) National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute: Global Strategy for the Diagnosis. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* 2017. <http://goldcopd.org/>. Accessed: January 1, 2017.
- 2 2) Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, et al.: Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity. *Chest* 132: 164-9, 2007
- 2 3) Hoffmann C, Weigert C. Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: The Role of Myokines in Exercise Adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017 Nov 1;7(11).