

慢性阻塞性肺病與肌少症

林子傑¹ 王冠元^{1,2} 張永裕^{1,3} 余宗蓉⁵ 黃明賢^{1,2,4}

¹ 高雄醫學大學附設醫院內科部 ² 老年醫學科 ³ 一般醫學內科 ⁴ 胸腔內科
⁵ 高雄醫學大學附設醫院護理部

摘要

肌少症 (Sarcopenia) 被視為老年症候群的表現之一，也常見於老年慢性阻塞性肺病 (Chronic obstructive pulmonary disease) 族群，兩種疾病相互間有一些共同的機轉，但複雜的臨床表現應給予多面向的評估，才能進一步進行預防和治療，以避免不良預後的發生。雖然相關領域從近年來的文獻發表可見有顯著的進展，但國內外的證據依然有分歧之處，因此希望藉由這篇綜論來讓我們能更深入了解老年慢性阻塞性肺病族群肌少症的現況。

關鍵詞：肌少症 (Sarcopenia)
慢性阻塞性肺病 (Chronic obstructive pulmonary disease)
老年族群 (Older adults)

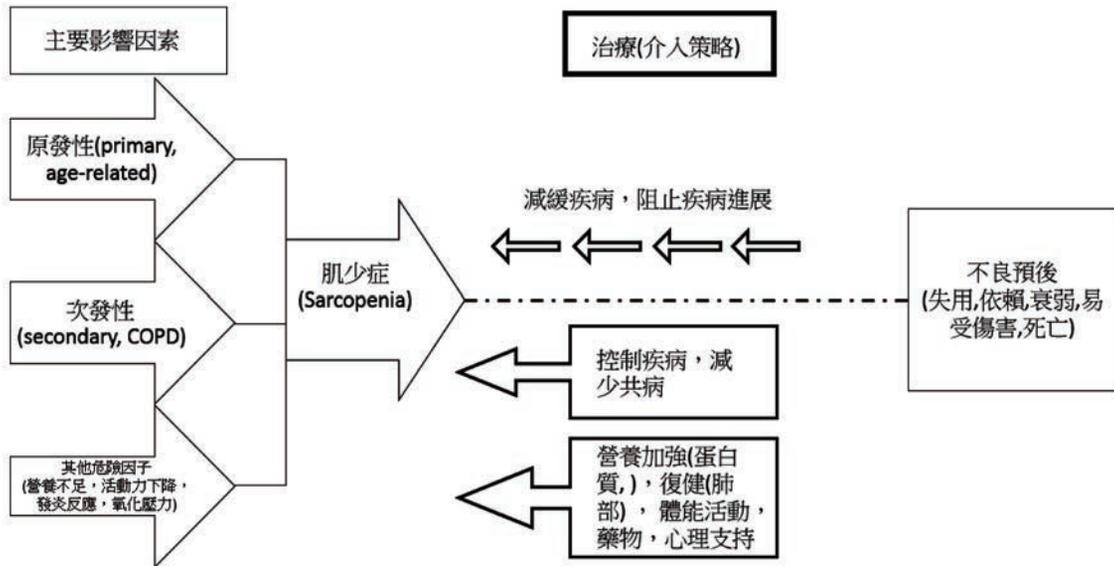
前言

到目前為止，不少研究都發現，人體在老化過程中，從影響基因到肌肉細胞代謝，最終造成肌肉蛋白合成的減少，導致組織層級的肌纖維減少，進展到整個生物體的肌力與質量的減弱。再加上次發性疾病以及相關危險因子（如久坐不動和營養不足等因素）的影響，可能造成包括功能的衰退如失用至依賴的重大改變，甚至導致死亡¹（圖一）。

在2010年，歐洲共識 (European Working Group on Sarcopenia in Older People，簡稱 EWGSOP)²。提出廣義定義：肌少症是一種老年症候群，為全面性逐漸的骨骼肌量的流失，以及肌肉功能（肌力與生理機能表現）的下降，以至於產生一些不良的結果；另外，2014年的亞洲共識 (Asian Working Group for Sarcopenia)³，

也認為肌少症是老化過程相關的肌肉量減少以及功能降低的表現，其肌肉量建議的臨界值男性為 7.0 kg/m²，女性為 5.7 kg/m²。不過最近美國國立衛生研究院基金會 (FNIH)⁴ 提出將四肢肌肉量除以身體質量指數 (BMI) 作為肌肉量的操作型定義，而非前者所使用的四肢肌肉量除以身高的平方，不難看出，各領域學者對於肌少症的診斷仍有不同的解讀，也因為對統一定義的努力以及測量的工具的進步，使得最近幾年肌少症的研究蓬勃發展。

大部份針對亞洲族群的研究顯示，肌少症的盛行率低於白人族群，有研究發現在近郊區的老年華人根據亞洲共識的診斷標準，其盛行率男性為 6.4%，而女性為 11.5%⁵。同時，在郊區的老年華人的肌少症會高於市區的居民 (13.1% vs. 9.8%)⁶。而在台灣的研究根據歐洲共識的標準，居住在台中市區大於 65 歲的居民肌少症約佔



圖一：影響肌少症主要因素及相關介入策略。

14.4%⁷，不乏看出因地區、年齡、種族、性別以及診斷標準的不同，會有不同的結果。

慢性阻塞性肺病因有害微粒或氣體對於肺臟及呼吸道，產生慢性發炎反應，最後導致漸進性呼氣氣流受阻 (airflow limitation)，常常是不可逆的表現，在世界衛生組織及其他文獻報導⁸，指出於西元 2012 年仍占總死亡為第四位，而民國 103 年年壽損失年數 (global years of life loss) 也高居第 12 位。隨著老化族群的增加，以及持續危險因子的暴露，不但造成共病症的增加（如糖尿病、高血壓與心血管疾病），也會造成呼吸功能以及生活品質下降，危害國民健康進而導致死亡，增加國家經濟與社會的負擔甚鉅⁹。而根據西元 2014 年衛生福利部統計結果，慢性阻塞性肺病被包含在十大死因第七位慢性下呼吸道疾病，死亡年齡中位數高於全國之平均值 76 歲，並造成 70 歲以下國人 11 年的生命年數損失，可見此疾病對老年族群健康之危害，不可不注意¹⁰。對肌少症而言，造成的原因除了原發性的老化外，還包含與活動度、疾病以及營養相關的次發性病因²。而在疾病導致的肌少症中，慢性阻塞性肺病在老年族群更為常見，不但能造成肌肉質量及功能減少，更嚴重還能導致厭食、虛弱及淨體重下降等等更嚴重代謝失衡問題，最後造成失能。鑒

於肌少症為高齡化社會新興重要議題，且肌少症所引發年長者的失能，會帶來醫療費用支出的負擔加重，若能進一步了解兩者之間相互影響的關係，除了及早發現外，亦期望能導入有效的治療。

肌少症與慢性阻塞性肺病的關係

一、年紀對骨骼肌的影響

老年病人因常合併多種慢性疾病，皆有可能直接導致肌肉耗損，故肌少症可能因為多種原因造成，而各種因子所佔的比重因人而異。近年來對於肌少症的複雜機轉的認識，除了年紀相關的病因外，還包括賀爾蒙的改變（如男性激素與生長激素的減少）、胰島素抗性等疾病問題以及不良生活的危險因子（如靜止不動與營養失衡）¹¹。

肌肉量在三十歲左右到達高峰之後隨著年紀增加而逐年下降，且超過 60 歲以後下降速度加快，甚至肌力的減弱的變化更大。另外，肌肉品質也隨年紀而逐漸改變，會產生 Type II 肌纖維的喪失和萎縮（相對保留 Type I 的肌纖維）。其中 Type I 肌纖維以有氧呼吸反應為主且收縮速度慢，可能跟應付大多數的日常生活運動與保留肌耐力相關，而肌肉內脂肪組織的增加亦阻礙了肌肉功能的正常發揮¹²。從代謝的觀

點而言，研究已證實隨著年紀增加合成蛋白能力會減少，且肌肉組織的合成代謝亦減低。影響合成蛋白的相關因素包括性別、基因、胺基酸、賀爾蒙及運動量，若以性別為例，則肌力下降以男性較為明顯¹³。而骨骼肌中因老化相關基因表現的改變，粒線體的功能障礙扮演著一個重要的角色¹⁴。

二、慢性阻塞性肺病對骨骼肌的影響

在慢性阻塞性肺病病人身上也可見到肌肉蛋白質合成減少與身體蛋白質週轉率增加，日常身體活動也會增加耗氧量以及增加熱量的需求，急性惡化時更導致攝食的減少，嚴重時甚至產生惡病質。但不像其他急性疾病造成肌肉質量的快速下降，慢性阻塞性肺病是以較慢的速度來表現，相較之下以更緩慢程度的肌肉量減少則發生在以老化過程為主的肌少症上¹⁵。所以慢性阻塞性肺病的病人發現有骨骼肌消瘦的情況時，抑制細胞週期及細胞生長的基因可見過度表現，而有關肌肉形成或能量產生的基因之表現則被抑制，顯示出現過早老化的現象¹⁶。有研究發現，同時合併肌少症的慢性阻塞性肺病病人，Type I 肌纖維的比例與大小均出現減少的情況，代表其肌肉品質的下降¹⁷。

三、慢性阻塞性肺病合併肌少症的機轉

(一)體能活動下降及營養攝取不足：

隨著老化肌耐力的下降會影響日常重複性運動，而平衡和行動能力下降影響心理以及減少日常體能活動，加上關節活動度減少增加跌倒、受傷的風險，亦會影響老年族群的活動。其它還有心臟最大心律、最大攝氧量以及呼吸肌肌力的下降，加上肺泡流失以及氣體交換能力下降，導致心肺做功增加，最終造成體能活動的下降。另外，長時間臥床休息與久坐不動的生活型態，也會惡化肌少症¹⁸。另外有研究指出，慢性阻塞性肺病病人低下的骨骼肌粒線體氧化能力，可反映出運動耐力的下降，體能活動的下降相較於疾病本身的嚴重度，反而是主要造成的原因¹⁹。另一方面，營養攝取（總熱量以及蛋白量）不足的原因可能是因為進食困難、

口腔衛生問題、味覺改變、吸收能力下降、腸胃疾病以及與年紀、疾病或藥物相關的厭食症，而且營養攝取不足相關症狀又與低的除脂體重 (fat-free mass) 有關²⁰。因此在慢性阻塞性肺病，除了肌肉量的減少，甚至還包括骨質的減少，造成除脂體重下降，亦與生理的表現能力（如六分鐘行走測試）下降有關²¹。

(二)全身性的發炎反應與過強的氧化壓力

全身性的持續發炎反應是造成肌少症的原因之一，慢性阻塞性肺病本身會引起全身性的發炎反應，其中血清細胞激素 IL-6 和 TNF- α 的濃度被證實與運動耐力有相關²²，釋放的細胞激素也能藉由如 NF- κ B 途徑的活化造成骨骼肌的耗損¹⁸，且泛素-蛋白酶體系統 (Ubiquitin-proteasome system) 被視為負責慢性阻塞性肺病肌肉蛋白的主要角色。此外，氧化還原信息傳導途徑 (redox-signaling pathways) 也被視為參與調控慢性阻塞性肺病肌肉蛋白的分解，亦即骨骼肌流失能可能跟過強的氧化壓力 (oxidative stress)，包括活性氧物質 (reactive oxygen species, ROS) 的增加及抗氧化能力 (antioxidant capacity) 的下降有關。

(三)缺氧

有研究發現低血氧的慢性阻塞性肺病病人的骨骼肌較健康的對照組，其肌肉生長抑制素 (Myostatin) 有增加的情況，表示肌肉生長抑制素的向上調節會影響肌肉耗損的過程²³。

介入的策略與藥物治療之進展

一、營養介入 (Nutritional Intervention)

充足營養是合成肌肉蛋白刺激之一，透過增加高品質蛋白質的攝取（如乳清蛋白 Whey protein），可以使老化的肌肉同時達到蛋白質合成的增加與分解的減少之目的。根據 RDA (recommended dietary allowance) 建議蛋白攝取量 0.8 g/kg/d，但有證據顯示此建議劑量仍為不足，而補充更高量的蛋白 (1.2-1.5g/kg/d) 在老年族群對肌少症的預防是有幫助的²⁴。另外，胺基酸的來源和組成，以及消化吸收機制在老年人亦是決定蛋白合成的重要因素，而足量的必需胺基酸給予才能促進有效的蛋白合成（如

白胺酸 Leucine)¹²。雖有研究指出給予穩定的慢性阻塞性肺病病人單純的營養補充，可以改善其生理機能的表現²⁵。還有一雙盲隨機試驗指出，醣類的補充在 COPD 病人部份族群 (BMI > 19 kg/m²)，可以減少復健能量耗損造成的體重下降，適當補充 (每日 570 大卡，醣類佔 60%，約 64g，一天分三次給予)，可更進一步改善身體運動表現²⁶，但仍需要更多長期的研究來證實這些介入在肌少症病人身上是有效的。另外，維生素 D (Vitamin D) 在骨骼以及肌肉生理扮演重要角色，其缺乏在老年人會導致肌肉的無力，不僅有研究指出維生素 D 的缺乏和肌少症有關²⁷，同時亦發現和罹患慢性阻塞性肺病的風險相關²⁸。而國健署國人膳食營養素國人攝取量 (Dietary Reference intakes) 建議老年族群 (50-70 歲，> 70 歲) 每天補充 Vit D (10ug/ day，約 400 IU，但不可超過最大劑量 50ug/ day，約 2000 IU) 已足夠，然而改善 25(OH)D 血清濃度似乎無法增加肌肉肌肉質量²⁹，在慢性阻塞性肺病病人上，並沒有看見對應的生理表現²⁸。

二、體能活動與運動 (Physical Activity and Exercise)

對慢性阻塞性肺病病人而言，持續的減少活動度會造成運動耐受度的惡化與肌肉的流失³¹。有四大類適合老年人的運動，包括有氧運動 (如有節律的走路運動為最大耐用性 60-80% 強度^{32,33})、漸進式阻抗運動 (如重量訓練及彈性帶)、伸展運動 (如瑜珈) 和平衡感訓練 (如以腳尖或腳跟行走)，其中漸進式阻抗運動被認為是有效改善老年人生理機能的表現¹²。但相對於年輕族群，老年族群常常是處於長期不良活動，或是身體機能受限不方便運動，以及有慢性疾病影響運動能力等的情況，所以在考量運動處方同時，運動強度和運動時間須適當調整，以加強個人的耐受程度以及運動意願。較新研究也看到，活動時氧氣的補充 (ambulatory oxygen supplyment)，如低流速 (2 L/min) 短暫給予 (2-6 小時)，可以改善 COPD 病人運動時或是生活作息相關低血氧 (SpO₂ 小於 90% 或是下降 4%) 所引起的症狀 (喘，疲累)³⁴，且能夠改善

高強度活動的耐受性³⁵，但是否能改善運動能力 (6 分鐘行走距離) 及死亡率，則需要更多的證據。

三、未來藥物治療的發展 (Drug Therapy)

由於肌少症本身缺乏一致性的臨床診斷標準，加上其相關特徵的複雜性，目前很少的藥物被發展出來針對它作專一性的治療。以下我們介紹其中三種作用標的是應用在慢性阻塞性肺病病人的藥物：

(一) Ghrelin 受器

給予有惡病質 (Cachexia) 的慢性阻塞性肺病病人注射 Ghrelin，雖然治療後可以改善六分鐘行走測試的距離，但是生理表現與對照組比較並無顯著差異³⁶。

(二) 肌肉生長抑制素與激活素 (Activin) 阻抗劑

慢性阻塞性肺病病人的血清肌肉生長抑制素濃度會較對照組為高，同時在男性與骨骼肌肌肉量成反比³⁷。Bimagrumab (BYM338) 是人類的單株抗體，亦被使用在有肌少症且未罹患失智症的老年慢性阻塞性肺病病人身上，其臨床試驗結果尚未被發表³⁸。

(三) 男性賀爾蒙 (Androgen) 的補充

雖然睪酮素 (Testosterone) 在慢性阻塞性肺病病人的血清濃度較健康者為低，是否用來治療其肌少症，就長期的效益與風險的評估，仍然沒有充足的證據可作一結論³⁹。

結 論

肌少症並不是老化應出現的臨床表現，而是在眾多因素 (包括身體、心理及環境) 下導致系統失調的結果。由於現今已是老年人口倍增的時代，正因肌少症所帶來的負面影響，加上若患有慢性阻塞性肺病，相對上其它慢性疾病如糖尿病、高血壓與心血管疾病的風險亦增加，導致住院率以及死亡率的上升，儼然成為老年醫學的熱門議題。但目前對於慢性阻塞性肺病的肌少症病人治療 (包括營養、運動與藥物) 的研究，雖然有一些令人振奮的發現，仍然存在有來自各種層面的挑戰，還需要更多標準化的長期研究來證實。

參考文獻

- Curtis E, Litwic A, Cooper C, Dennison E. Determinants of muscle and bone aging. *J Cell Physiol* 2015; 230: 2618-25.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39: 412-23.
- Chen L, Liu L, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian Association. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 95-101.
- Dam TT, Peters KW, Fragala M, et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 584-90.
- Han P, Kang L, Guo Q, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in suburb-dwelling older Chinese using the Asian working group for sarcopenia definition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71: 529-35.
- Gao L, Jiang J, Yang M, Hao Q, Luo L, Dong B. Prevalence of sarcopenia and associated factors in Chinese community-dwelling elderly: Comparison between rural and urban areas. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 1003 e1-6.
- Lin CC, Lin WY, Meng NH, et al. Sarcopenia prevalence and associated factors in an elderly Taiwanese metropolitan population. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 459-62.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-71.
- Decramer M, Agustí AG, Bourbeau J, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. (2016 Update).
- 蔡煥煌·台灣胸腔暨重症加護醫學會。2014年慢性阻塞性肺病診治指引。
- Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: Molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 58-74.
- Fragala MS, Kenny AM, Kuchel GA. Muscle quality in aging: A multi-dimensional approach to muscle functioning with applications for treatment. *Sports Medicine* 2015; 45: 641-58.
- Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1059-64.
- Su J, Ekman C, Oskolkov N, et al. A novel atlas of gene expression in human skeletal muscle reveals molecular changes associated with aging. *Skelet Muscle* 2015; 5: 35.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
- Rabinovich RA, Drost E, Manning JR, et al. Genome-wide mRNA expression profiling in vastus lateralis of COPD patients with low and normal fat free mass index and healthy controls. *Respir Res* 2015; 16: 1.
- Van de Boel C, Gosker HR, van den Borst B, et al. Muscle quality is more impaired in sarcopenic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 5: 17: 415-20.
- Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: An undiagnosed condition in older adults current consensus definition: Prevalence, etiology, and consequences. international working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12: 249-56.
- Cao R, Diaz N, Cannon D, et al. Skeletal muscle oxidative capacity in COPD is more strongly related to physical inactivity than to disease severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: A5298.
- Nordén J, Grönberg A, Bosaeus I, et al. Nutrition impact symptoms and body composition in patients with COPD. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 256-61.
- Randeep M, Archana DC, Malay S, Anita P. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on body composition parameters and exercise capacity by comparison with age matched healthy controls. *Natl J Med Res* 2014; 4: 53-7.
- Chang Y, Kim H, Ahn C, Cho E. Associations of muscle wasting and systemic inflammatory biomarkers in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: A2925.
- Sakuma K, Yamaguchi A. Advances in cellular understanding of muscle wasting in cachexia. *Int J Canc Prev* 2015; 8: 377.
- Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 452-6.
- Raizada N, Daga M, Kumar N, Mathur S. Nutritional intervention in stable COPD patients and its effect on anthropometry, pulmonary function, and health-related quality of life (HRQL). *J Indian Acad Clin Med* 2014; 15: 101.
- Steiner MC, Barton R, Singh SJ, Morgan M, et al. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized control trial. *Thorax* 2003; 58: 745-51.
- Kim MK, Baek KH, Song K, et al. Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: The fourth Korea national health and nutrition examination surveys (KNHANES IV) 2009. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3250-6.
- Sankeet S, Madireddi J, Stanley W, Sura P, Prabhu M. Relation between vitamin D deficiency and severity of chronic obstructive pulmonary disease-A case control study. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: 16-9.
- Annweiler C, Beauchet O, Berrut G, et al. Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 90-5.
- Bjerk SM, Edgington BD, Rector TS, Kunisaki KM. Supplemental vitamin D and physical performance in COPD: A pilot randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 97-104.
- Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. The role of sustained physical inactivity in the progression of exercise intolerance and muscle depletion in COPD. *Eur Respir J* 2015; 46(suppl 59): PA3550.
- Wang CH, Chou PC, Joa WC, et al. Mobile-phone-based home

- exercise training program decreases systemic inflammation in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 142.
33. Liu WT, Wang CH, Lin HC, et al. Efficacy of a cell phone-based exercise programme for COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 651-9.
34. Ameer F, Carson KV, Usmani ZA, et al. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 13-5.
35. Neunhäuserer D, Steidle-Kloc E, Weiss G, et al. Supplemental oxygen during high intensity exercise training in nonhypoxemic COPD. *Am J Med* 2016: 14.
36. Miki K, Maekura R, Nagaya N, et al. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2012; 7: e35708.
37. Ju C, Chen R. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2012; 106: 102-8.
38. Bendayan M, Bibas L, Levi M, Mullie L, Forman DE, Afilalo J. Therapeutic interventions for frail elderly patients: Part II. ongoing and unpublished randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 57: 144-51.
39. Cojocaru C, Turcanu A, Mihaescu T, et al. A biological perspective for the management of chronic obstructive pulmonary disease by testosterone. *Arch Biol Sci* 2015; 67: 257-9.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Sarcopenia

Tzu-Chieh Lin¹, Kuan-Yuan Wang^{1,2}, Yung-Yun Chang^{1,3}, Tsung-Jung Yu⁵,
and Ming-Shyan Huang^{1,2,4}

¹Department of Internal Medicine, ²Division of Geriatrics and Gerontology,

³Division of General Internal Medicine, ⁴Chest Medicine,

⁵Department of Nursing, Kaohsiung Medical University Hospital,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung

Sarcopenia can be viewed as a common condition among the geriatric syndrome and occurs in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. The complex clinical manifestations remind us of the importance of multidisciplinary evaluation, regarding both prevention and treatment, as to eventually avoidance of adverse prognosis. However, recent clinical evidences still show certain level of divergence and current guidelines could not give us precise recommendation. As the result, we try to add newer insight including more evidence-based results and local reports from Taiwan. We do expect to know more about sarcopenia and its developing interventions and treatments in chronic obstructive pulmonary disease patients. (*J Intern Med Taiwan* 2016; 27: 233-238)