

만성폐쇄성폐질환 환자에서 골격근 기능 이상

경상대학교 의학전문대학원 ¹내과학교실, ²건강과학연구원

김호철^{1,2}, 이기동¹, 황영실¹

Skeletal Muscle Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Ho Cheol Kim, M.D.^{1,2}, Gi Dong Lee, M.D.¹, Young Sil Hwang, M.D.¹

¹Department of Internal Medicine, ²Gyeongsang Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) frequently complain of dyspnea on exertion and reduced exercise capacity, which has been attributed to an increase in the work of breathing and in impaired of gas exchange. Although COPD primarily affects the pulmonary system, patients with COPD exhibit significant systemic manifestations of disease progression. These manifestations include weight loss, nutritional abnormalities, skeletal muscle dysfunction (SMD), cardiovascular problems, and psychosocial complications. It has been documented that SMD significantly contributes to a reduced exercise capacity in patients with COPD. Ventilatory and limb muscle in these patients show structural and functional alteration, which are influenced by several factors, including physical inactivity, hypoxia, smoking, aging, corticosteroid, malnutrition, systemic inflammation, oxidative stress, apoptosis, and ubiquitin-proteasome pathway activation. This article summarizes briefly the evidence and the clinical consequences of SMD in patients with COPD. In addition, it reviews contributing factors and therapeutic strategies.

Key Words: Muscle, Skeletal; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Exercise Tolerance

서 론

만성폐쇄성폐질환은 기도 염증과 폐실질의 파괴에 의한 기류폐쇄를 특징으로 하는 만성 소모성 질환이다¹. 이들 환자에서는 폐기능의 저하로 운동능력이 약화되며 폐질환이 진행하면서 호흡기 증상뿐만 아니라 전신적 염증과 영양의 결핍, 체중 감소, 근위축, 골격근의 기능 이상, 심혈관질환, 심리적 불안 등의 여러 전신적 임상증후가 나타나게 된다².

만성폐쇄성폐질환 환자가 흔히 호소하는 증상인 운동

시 호흡곤란과 운동능력의 약화는 기류폐쇄와 동적 과팽창에 의한 호흡일의 증가 및 가스교환의 장애에 의한 것으로 여겼지만 최근의 많은 연구 결과들은 폐기능과 상관없이 골격근 기능 자체의 이상이 상당히 기여한다고 보고하고 있다^{3,5}. 이들 환자에서 볼 수 있는 골격근 기능이상은 한 가지 요인보다는 만성적인 비활동, 코르티코스테로이드와 같은 약물, 영양 결핍, 저산소혈증, 노화, 흡연, 전신적 염증, 산화스트레스, 세포자멸사(apoptosis), ubiquitin-proteasome 경로 활성화와 같은 전신적, 국소적 요인의 상호작용에 의해 생기게 된다^{3,5}. 본 논문에서는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 관찰되는 골격근 기능 이상에 대한 증거와 임상적 의미, 발생 원인과 기전 및 치료적 대안에 대해 기술하고자 한다.

골격근 기능 이상의 증거와 임상적 의미

만성폐쇄성폐질환 환자의 하지 골격근은 기능적으로는

Address for correspondence: Young Sil Hwang, M.D.
Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, 90, Chilam-dong, Jinju 660-702, Korea
Phone: 82-55-750-8068, Fax: 82-55-750-8618
E-mail: yshwang@nongae.gsnu.ac.kr
Received: Feb. 1, 2010
Accepted: Mar. 8, 2010

근력과 지구력이 약화되고 구조적으로는 근섬유 유형의 변화와 모세혈관 밀도의 감소, 에너지대사량 감소와 같은 이상이 생긴다. 중증의 만성폐쇄성폐질환 환자에서 대퇴

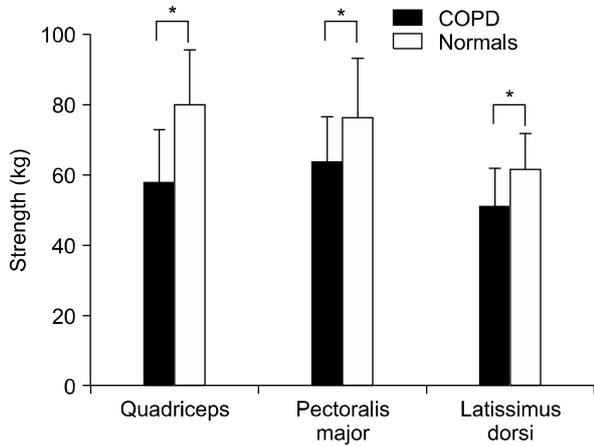


Figure 1. The strength of the quadriceps, pectoralis major, and latissimus dorsi muscles in normal subjects and in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The strength of each muscle was significantly reduced in COPD patients compared with normal subjects. Values are mean±SD. *p<0,005. Adapted from Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:629-34.

사두근(quadriceps)의 근력은 정상 대조군에 비해 20~30% 정도 저하된다⁶⁹. 근력 저하의 정도는 질환의 중증도인 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)과 비례하고(Figure 1), 6분 보행검사로 측정된 운동능력의 저하와도 직접적인 상관관계를 보인다⁶.

중증의 이들 환자에서 대퇴사두근의 단면적은 정상 대조군에 비해 현저하게 감소되어 있고, 외측광근의 생검을 통해 근섬유 유형의 변화를 보았을 때 I형과 IIa형 근섬유의 비율은 감소하지만 IIb형은 증가하는 것으로 나타났다(Figures 2, 3)¹⁰⁻¹³. 1형 근섬유 비율의 감소는 대퇴사두근의 근력저하 및 1초간 강제호기량의 감소와 유의한 관계가 있었다¹³.

근섬유의 유형중에서 I형은 저속(slow-twitch)으로 낮은 장력을 발생시키지만 높은 산화능력을 가져 피로에 내성을 보이고 IIb형 섬유는 높은 장력을 발생시키는 고속(fast-twitch)으로 산화능력이 낮아 피로에 민감한 특징을 가지고 있다¹⁴. 만성폐쇄성폐질환 환자에서 보이는 근섬유 유형의 변화는 근피로를 쉽게 유발하여 지구력을 약화시키지만 근력의 약화를 유지하기 위한 보상반응으로 생각할 수 있다.

만성폐쇄성폐질환 환자의 외측광근(vastus lateralis)에서 모세혈관의 밀도와 산화능력은 감소되어 있다. 중증 만성폐쇄성폐질환 환자의 외측광근의 근섬유에 대한 모세혈관 수와 근육의 산화능력을 나타내는 구연산 합성효소(citrate synthase)와 3-hydroxyacyl coenzyme A de-

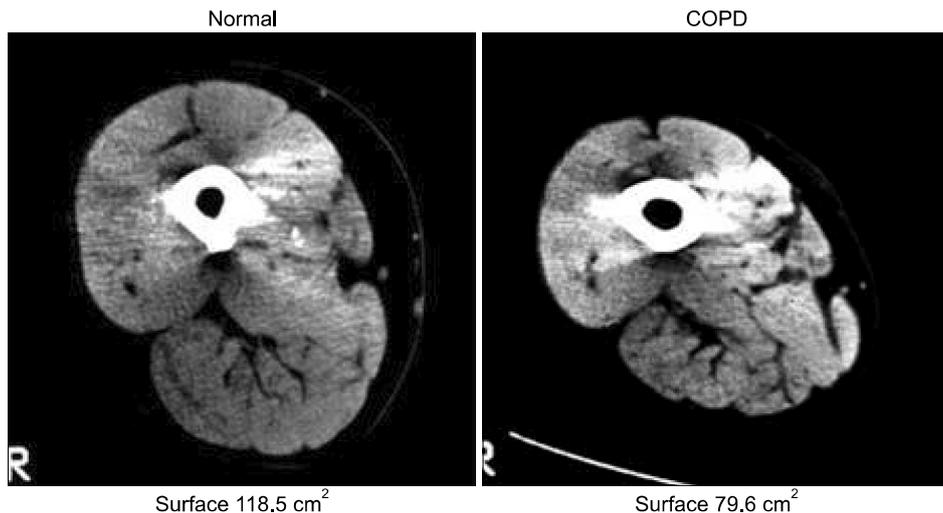


Figure 2. Computed tomography finding of quadriceps muscle found in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patient and in control subject. Adapted from Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:629-34.

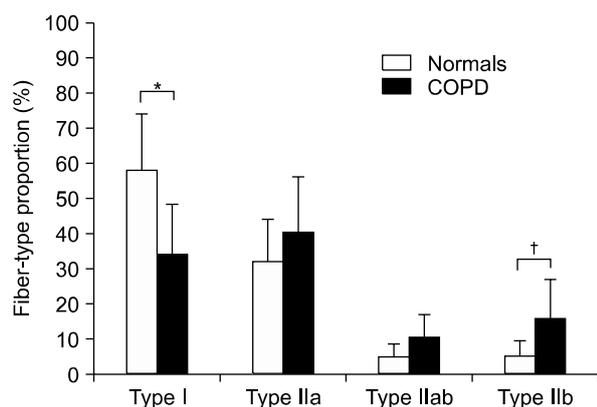


Figure 3. Fiber-type composition of the vastus lateralis muscle found in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients and in normal subjects. When it compared with normal subjects, a significant reduction in the proportion of type I fiber with a corresponding increase in the proportion of type IIb fiber was observed in COPD patients. Values are mean±SD. * $p < 0.0005$, † $p < 0.05$. Adapted from Whittom F, Jobin J, Simard PM, Leblanc P, Simard C, Bernard S, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1467-74.

hydrogenase 모두가 대조군에 비해 현저하게 감소되어 있었다^{11,15}. 근육의 산화능력이 감소하는 이유는 미토콘드리아 수의 감소에 따른 것으로 생각되며 이것은 최대 운동능력의 감소를 가져온다. 또한 이들 환자는 운동 시 혈중 젖산이 빠르게 증가하여 조기에 근육 피로가 생기게 된다¹⁶.

만성폐쇄성폐질환 환자에서 대퇴사두근의 근력 대 근단면적의 비는 비슷한 신체질량지수를 가진 정상인과 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 않은 것으로 알려져 있다⁷. 이는 근단면적, 즉 근질량의 감소와 함께 골격근 자체의 기능 이상이 이들 환자의 근력 약화에 기여함을 시사하는 소견이라 하겠다. 만성폐쇄성폐질환 환자의 외측광근 조직검사서 보이는 구조적 변화는 다음(Table 1)과 같으며 이것은 근육의 호기성 대사가 감소되어 있다는 것을 시사한다.

운동능력의 저하와 운동 시 호흡곤란은 만성폐쇄성폐질환 환자가 호소하는 가장 흔한 증상이며 이런 증상을 폐기능의 감소와 가스교환의 장애로만 설명하기에는 충분하지 않다. 만성폐쇄성폐질환에서 기도폐쇄의 정도는 운동능력의 정확한 예측인자가 아니며^{17,18} 만성적인 기도폐쇄를 가진 환자가 운동을 조기 종료하는 이유는 호흡곤

Table 1. Structural and functional changes in COPD, which were shown in vastus lateralis muscle biopsies

Muscle cross sectional area ↓
Muscle fiber type change (type I, IIa ↓, type IIb ↑)
Muscle oxidative enzyme (citrate synthase, hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) activity ↓
Muscle capillary density ↓
Mitochondrial number and fractional area ↓
Early increase of lactate during exercise

COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

란뿐만 아니라 하지 근육의 피로 및 근력약화와 깊은 관련이 있다는 사실은^{19,20} 골격근의 기능 이상이 이들 환자에서 운동능력의 저하에 기여한다는 것을 나타낸다.

운동능력의 저하와 근력의 약화는 환자의 신체 활동을 감소시키고 삶의 질을 떨어뜨린다. Decramer 등²¹은 57명의 안정된 중증 만성폐쇄성폐질환 환자를 대상으로 입원 빈도나 의료기간 의존도를 조사하였을 때 폐기능이나 운동능력보다 대퇴사두근의 근력 약화가 중요한 요인이라고 보고하였다. 또한 대퇴부 근육의 단면적과 최대 수축력의 감소가 사망률을 예측하는 중요한 인자라고 보고되고 있다^{22,23}.

호흡근의 기능 이상과 적응 반응

만성폐쇄성폐질환에서 하지근육은 만성적인 비활동(inactivity)으로 인해 부하감약(underloaded) 상태이지만 호흡근, 특히 횡격막은 기류폐쇄와 과팽창에 의한 호흡일의 증가로 인해 만성적 과부하(overloaded) 상태가 된다. 이러한 서로 다른 부하 양상으로 인해 이들 환자의 호흡근, 특히 횡격막은 하지 근육과는 다른 생화학적 및 구조적 변화가 생기게 된다.

중증 환자의 횡격막 근육에서 보이는 근섬유 유형의 변화는 하지 근육과는 다르게 대조군에 비해 I형 근섬유의 비율은 높아지고 IIa형은 낮아지는 양상을 보이고, I형 근섬유의 비율은 1초간 강제호기량의 감소와 관련이 있는 것이 보고되었다²⁴. 또한 이들 환자의 횡격막에서는 미토콘드리아의 농도와 산화능력이 증가되어 있다는 것이 알려져 있다^{25,26}. I형 근섬유 비율과 산화능력이 증가하는 것은 만성적인 과부하 상태에서 근피로를 막기 위한 적응반응으로 생각할 수 있다. 또한 이들 환자는 공기 걸림(air trapping)으로 인해 횡격막의 근섬유분절(sarcomere)이

짧아지게 되는데 이것은 길이-장력 곡선의 변위를 역전시켜 장력 발생능력을 보존하게 하는 역할을 한다^{26,27}.

그러나 이런 적응반응에도 불구하고 만성폐쇄성폐질환 환자에서 나타나는 횡격막의 변화는 정상인에 비해 근력과 지구력을 유지하기에는 충분하지 않아 보인다. 이들 환자의 횡격막 근육에서 분리한 단일 근섬유의 수축력은 정상인에 비해 감소되어 있고 칼슘에 대한 반응성도 감소되어 있으며, 대조군보다 2배 더 높은 근섬유분질의 파괴가 관찰된다고 밝혀져 있다^{28,29}.

횡격막외에 늑간근도 대조군보다 이들 환자에서 I형 근섬유의 비율이 더 높으므로 늑간근 같은 흉곽근도 횡격막과 비슷한 적응반응을 보일 것으로 생각된다³⁰. 그러나 만성폐쇄성폐질환 환자의 사지 근육은 앞에서 기술한 것과 같이 횡격막의 변화와는 다른 변화를 보이게 된다

(Table 2).

골격근 기능이상의 원인과 기전

만성폐쇄성폐질환 환자에서 관찰되는 골격근 기능이상의 원인과 그 기전, 상호관련성은 Figure 4에 요약되어 있다. 골격근의 기능 이상은 근육 내 대사의 불균형으로 생기게 되며 전신적 요인(전신 염증 인자, 저산소혈증, 영양 실조, 약물, 연령)과 국소적 요인(비활동, 산화스트레스, 세포자멸사, ubiquitin-proteasome 경로의 활성화)간 상호작용에 의한 것으로 생각되며(Figure 4) 여기에서는 각각의 요인에 대해 설명하고자 한다.

1. 신체 비활동

골격근을 장기간 사용하지 않으면 구조적 및 기능적 변화가 초래되는데, 만성폐쇄성폐질환 환자에서 호흡곤란으로 인한 신체활동의 감소와 근육의 장기간 불사용은 흔히 관찰되는 소견으로 이는 환자의 골격근 기능 이상을 일으키는 주요한 원인으로 여겨진다. 실제 장기간 침상안정으로 신체 활동이 감소된 정상인의 골격근은 만성폐쇄성폐질환 환자에서 보이는 구조적, 기능적 변화와 비슷한 소견을 보인다.

장기적인 침상안정은 대퇴부 근육의 단면적을 감소시키고 근섬유를 소실시켜 근력의 약화를 유발한다³¹. 근력의

Table 2. Difference of structural and biochemical changes between diaphragm and limb muscles in COPD patients

	Diaphragm	Limb muscles
Condition	Overloaded	Underused
Sarcomere	Shorten	Atrophy
Fiber composition	Type I ↑, IIb ↓	Type I, IIa ↓, IIb ↑
Capillary density	↑	↓
Oxidative capacity	↑	↓

COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

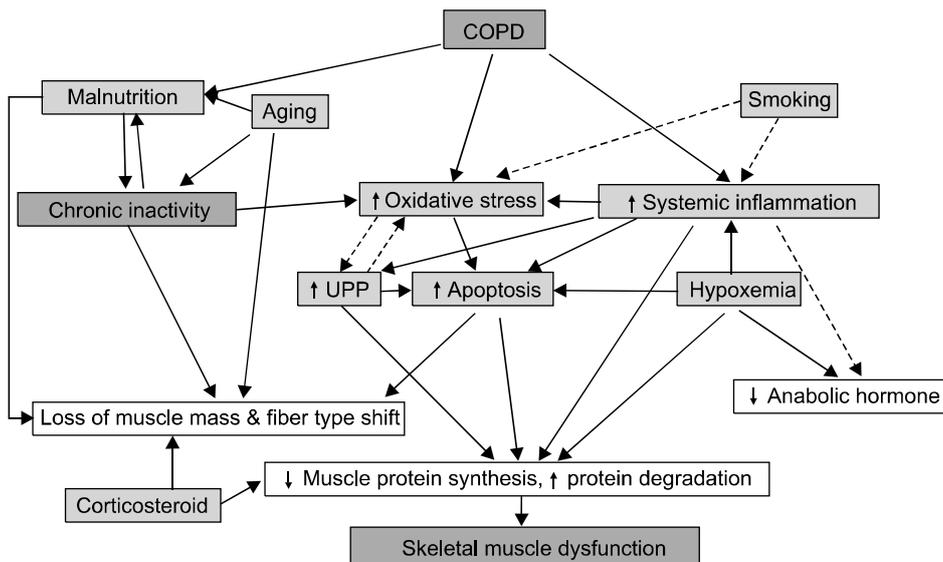


Figure 4. Proposed mechanisms of skeletal muscle dysfunction in patients with COPD. COPD: chronic obstructive pulmonary disease; UPP: ubiquitin proteasome pathway.

감소 정도는 침상안정의 기간과 비례하고 이는 근지구력과 신경전도의 활동전위 감소도 동시에 유발한다³². 또한 하지 무부하(hindlimb unloading) 쥐 모델에서 하지 근육의 catalase와 글루타티온 과산화효소(glutathione peroxidase) 같은 항산화 효소가 현저하게 감소하고 지질 과산화물이 증가하였다는 것은 신체의 비활동이 근육의 산화-항산화 불균형을 초래한다는 것을 시사한다³³. 근단면적의 감소, 근섬유의 위축, 근력의 저하와 같은 변화는 만성폐쇄성폐질환 환자의 하지 근육에서도 볼 수 있는 소견이고 이런 환자에서 운동 재활요법은 근육의 기능을 구조적 및 대사적으로 향상시키는 것으로 보아³⁴ 만성적인 신체 비활동은 만성폐쇄성폐질환 환자의 골격근 기능 이상을 일으키는 중요한 요인으로 생각할 수 있다³⁵.

하지만 만성폐쇄성폐질환 환자의 사지근육에서 보여지는 I형 근섬유의 감소 비율은 약 60~65% 정도로 근육 불사용에서 보여지는 약 40% 정도의 감소³⁶와는 차이가 있고, 12주 정도의 적극적인 지구력 운동에도 불구하고 I형 근섬유의 비율은 큰 변화를 보이지 않으며 산화효소 활성의 감소를 개선시키는 효과도 부족한 것으로 알려져 있다³⁷. 또한 이들 환자에서 대퇴사두근 지구력은 신체활동의 정도와는 관련이 없다는 보고도 있어^{38,39} 만성적인 신체 비활동으로만 이들 환자에서 생기는 근육의 기능 이상을 설명하기는 충분하지 않다⁴⁰.

2. 전신 염증

전신적인 염증반응은 골격근의 기능 이상에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 염증성 cytokines, 특히 TNF- α , IL-6, IL-8는 만성폐쇄성폐질환 환자의 전신 순환에서 증가되어 있으며⁴¹ 실험적으로 TNF- α 와 IL-6를 처리한 *in vitro*와 *in vivo* 모델에서 근육의 소모가 유발됨이 알려져 있다. 골격근을 TNF- α 로 자극하면 단백질 분해기전인 proteasome-ubiquitin 경로와 NF- κ B 전사인자의 활성화로 근단백질의 분해가 촉진되어 근육 내 단백질 및 myosin 중쇄의 함유량이 감소하고^{42,43} 근육세포의 분화가 억제되었다⁴⁴. 또한 IL-6을 7일간 쥐에 피하주사하면 횡격막과 비복근(gastrocnemius)에 있는 근섬유의 단면적이 감소되는 소견이 보고되었다⁴⁵.

임상 연구결과 또한 전신 염증이 만성폐쇄성폐질환의 근육 기능 이상과 관련되어 있다는 것을 보여준다. 폐쇄성폐질환을 가진 268명의 환자를 전향적으로 관찰한 결과 정상인에 비해 대퇴사두근의 근력 및 최대흡기압의 저하, 혈중 IL-6와 C-reactive protein (CRP)의 증가를 보였고, 이런

환자에서 혈액 내 IL-6와 TNF- α 의 농도는 대퇴사두근의 근력과 운동능력의 저하와 직접 관련이 있었다⁴⁶. 다른 연구에서도 중증환자에서 1초간 강제 호기량의 감소는 CRP와 IL-6의 증가와 관련이 있고 CRP의 증가는 또한 근력과 운동능력, 삶의 질 저하와 관련된다고 보고하였다^{47,48}.

이와 같이 전신 염증이 근육의 기능 이상과 관련있다고 밝혀져 있지만 실제 만성폐쇄성폐질환 환자의 말초 골격근에서 염증성 인자가 발현되는지에 대해서는 이견이 있다. Barreiro 등⁴⁹은 만성폐쇄성폐질환 환자(FEV₁, 예측치의 33±13%) 19명의 대퇴사두근에서 ELISA로 측정된 IL-6, INF- γ , TGF- β 는 정상인과 차이가 없고 오히려 이들 환자의 대퇴사두근에서 vascular endothelial growth factor와 TNF- α 는 감소한 것으로 보고하였다. 다른 연구에서는 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화로 입원한 환자와 안정된 환자의 외측광근에서 측정된 TNF- α , IL-6, IL-8의 발현에는 차이를 보이지 않았지만⁵⁰, IL-18의 발현은 증가되어 있으며⁵¹ 중증 환자(FEV₁, 예측치의 34±12%)의 늑간근육에서는 TNF- α 와 IL-6의 발현이 증가되었다는 것이 보고되어 있다⁵².

건강한 남성에게 TNF- α 를 정맥주사하면 혈중 테스토스테론의 농도가 감소하는데⁵³, 만성폐쇄성폐질환 환자에서도 전신 염증은 테스토스테론의 감소를 초래할 수 있고 이것이 대퇴사두근의 근력 약화와 관련이 있을 수 있다⁵⁴. 또한 전신 염증은 산화-항산화 불균형을 유발하기도 한다⁵⁵.

3. 산화 스트레스

산화-항산화 체계의 불균형에 의한 산화 스트레스는 만성폐쇄성폐질환의 발병에 중요한 기전이며⁵⁵ 골격근의 기능 이상에도 기여하는 것으로 밝혀져 있다(Table 3)⁴⁰. 활성 산소(reactive oxygen specie)는 근육의 단백질과 지질

Table 3. Effects of oxidative stress in skeletal muscle dysfunction of COPD patients

Lipid peroxidation → membrane permeability ↑ → mitochondrial dysfunction and reduction of energy production
Protein carbonylation → susceptibility to proteanase ↑ → protein breakdown ↑
Muscle apoptosis → muscle atrophy
Muscle mass ↓
Contractility ↓
Fatigability ↑ and endurance ↓
Muscle regeneration capacity ↓

COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

에 손상을 일으키는데, 지질의 과산화는 미토콘드리아의 기능을 손상시켜 근육세포의 에너지 이용도를 떨어뜨리고⁵⁶ 단백질의 산화는 아미노산 잔기에 카르보닐기를 생성시켜 단백질 분해 효소들에 대한 민감도를 높인다⁵⁷.

산화 스트레스 표식자가 만성폐쇄성폐질환 환자의 골격근에서 증가되어 있고 이로 인해 근육의 기능 이상이 초래된다는 많은 증거들을 볼 수 있다. 만성폐쇄성폐질환 환자의 대퇴사두근과 횡격막에서 지질 과산화물과 단백질 카르보닐화합물이 각각 증가되어 있는 것이 관찰되었고^{58,59}, 운동부하 검사후에 이들 환자의 외측광근에서 세포에 대한 산화 손상의 표식자인 lipofuscin의 축적과 단백질 산화물의 증가가 관찰된다고 보고되었다^{60,61}.

골격근은 정상적으로 증가된 산화 스트레스에 대해 적응하는 능력을 가지고 있지만 만성폐쇄성폐질환 환자에서는 이런 적응력이 떨어져 있는 것으로 생각된다. 정상인에서 운동은 외측광근 내 환원형 글루타티온의 비율을 현저히 증가시키지만 만성폐쇄성폐질환 환자에서는 환원형 글루타티온에 비해 산화형 글루타티온의 비율이 증가하는 것으로 보아 항산화 능력이 감소되어 있다는 것을 알 수 있다⁶². 또한 항산화 작용을 가진 글루타민과 글루타티온을 합성할 수 있는 중요한 자원인 glutamate가 이들 환자의 외측광근에서 정상인에 비해 낮은 것으로 보아⁶³ 근육 기능 이상이 있는 만성폐쇄성폐질환 환자의 골격근 내에는 산화 스트레스의 지표가 증가되어 있고, 전신적인 산화 스트레스에 대한 적응력도 떨어져 있는 것으로 생각된다.

일반적으로 환원형 글루타티온은 IIb형 근섬유보다는 I형 근섬유에서 더 높기 때문에, 만성폐쇄성폐질환 환자의 골격근에서 관찰되는 항산화 능력의 감소는 이러한 근섬유 유형의 비율 차이로 설명할 수 있으며 이들 환자의 사지 근육에서 보이는 I형 근섬유의 비율 감소는 근육의 항산화 능력을 감소시킨다.

실험적으로 골격근에 산화 스트레스를 유발하면 근수축력을 감소시키고 근피로를 증가시킨다. 쥐의 단일 근섬유를 과산화수소에 노출시키면 칼슘에 대한 근섬유의 수축력과 민감성이 현저하게 감소하고 근피로가 증가하는 것이 보고되었다^{64,65}. 산화 스트레스는 근육모세포의 분해를 억제하고 세포자멸사와 DNA 분해를 유도하며, myosin과 creatine kinase의 발현을 감소시키는 것이 발견되었다. 또한 쥐에 TNF- α 를 주사하면 사지 근육의 위축이 생기지만, 항산화 물질인 D- α -tocopherol 또는 nitric oxide synthetase 억제제인 nitro-L-arginine로 전처리하면

이를 예방할 수 있고⁶⁶, TNF- α 에 의해 근육 분해가 억제되는 것도 N-acetylcysteine (NAC)으로 예방할 수 있다는 것이 밝혀져 있다⁶⁷.

만성폐쇄성폐질환 환자의 근육에 대한 산화 스트레스는 근지구력의 감소와 관련이 있으며 운동부하 검사 후 중증 환자(FEV₁, 예측치의 33±3%)의 대퇴사두근에서 측정된 지질 과산화물과 단백질 카르보닐 화합물은 증가되었고, 그 증가량은 근지구력의 시간에 반비례하였다⁶¹. 이들 환자에게 N-acetylcysteine을 4일간 경구투여(1,800 mg/day)하면 지구력 시간이 25% 증가하고 대퇴사두근의 단백질 카르보닐 화합물 역시 3배 정도 감소되는 것으로 보고하였다⁶⁸. 이 같은 연구 결과들은 근육의 기능이상에 대한 산화 스트레스의 중요성을 다시 한 번 증명하는 결과라 하겠다.

4. 세포자멸사

울혈성 심부전이나 노화, 근육 불사용, 탈신경 근위축 등과 같은 다양한 병태생리학적 상황에서 골격근의 세포자멸사가 증가하고 이것이 근위축과 관련되어 있다는 것이 밝혀져 있어, 근육의 세포자멸사가 만성폐쇄성폐질환 환자에서 생기는 근육 기능 이상과 근위축에도 관련이 있을 것으로 생각된다⁶⁹.

Elastase 투여로 유발된 폐기종 햄스터의 횡격막과 가자미근에서 DNA 분해가 대조군보다 현저하게 높은 것이 관찰되었고⁷⁰, Agustí 등⁷¹은 체중 감소가 있는 만성폐쇄성폐질환 환자(신체질량지수, 17.5±0.5 kg/m²; FEV₁, 예측치의 28±3.5%)의 대퇴사두근에서 세포자멸사에 의한 근육 세포 핵의 변화를 관찰하였고, 체질량지수의 감소가 대퇴사두근의 세포자멸사의 정도와 비례한다고 보고하였다.

5. Ubiquitin-proteasome 경로의 활성화

인체 근육은 단백질의 합성과 분해가 균형을 이루기 때문에 일정하게 유지되지만 근단백질의 분해가 증가하는 상황이 발생하면 근위축이 생기게 된다. 다양한 소모성 질환에서 나타나는 골격근 단백질의 분해기전 중에서 ubiquitin-proteasome 경로가 가장 중요한 기전으로 알려져 있다⁷². 이 경로는 먼저, 분해될 단백질이 adenosine triphosphate (ATP)에 의해 ubiquitin과 결합하고, 이렇게 결합된 단백질을 26S proteasome 복합체가 분해하는 과정이다. 분해될 근단백질과 ubiquitin이 결합하기 위해서는 근육 특이적인 접합효소인 atrogen-1/MAFbx과 MuRF-1 (muscle ring finger-1)이 작용하는데, 이들 유전자는 여러

근위축 동물 모델에서 발견되고 근위축과 관련된 가장 중요한 표식자로 알려져 있다⁷³.

폐혈증이나 악성종양 환자의 골격근에서는 이 경로의 활성화에 의해 ubiquitin 및 proteasome에 관련된 mRNA의 발현이 증가되는 것이 밝혀져 있다^{74,75}. 만성폐쇄성폐질환 환자의 골격근 기능 이상에 이리한 단백질 분해 경로가 어떤 역할을 하는지에 대해서는 현재까지 많이 알려져 있지 않다. 하지만 최근 연구결과에 의하면 이들 환자의 대퇴사두근에서 FoxO1과 FoxO3 전사인자가 활성화되어 있고 이 전사인자는 insulin like growth factor-I (IGF-1)에 의해 유도된 근육의 성장을 억제시키고 atrogen-1/MAFbx과 MuRF-1의 발현을 증가시키는 것으로 연구되고 있다⁷⁶. Ottenheim 등⁷⁷도 중등증 환자(FEV₁, 예측치의 64±5.5%)의 횡격막에서 20S proteasome과 MAFbx의 mRNA 발현이 현저하게 증가되어 있다는 것을 발견하였다. 이런 연구결과들로 보아 만성폐쇄성폐질환 환자에서 보이는 근육의 기능이상에 ubiquitin-proteasome 경로의 활성이 어느 정도 기여할 것으로 생각된다.

6. 영양결핍

만성폐쇄성폐질환 환자의 약 30% 이상에서 저체중을 보이고⁷⁸ 체중 감소와 낮은 신체질량지수는 높은 사망률과 관련된 것으로 알려져 있다^{79,80}. 장기간의 영양결핍은 근육량의 감소와 근위축을 유발한다. 심한 체중 감소(정상 체중의 40% 이상)가 있는 신경성 식욕부진증 환자는 근육병증과 유사한 근전도 소견을 보이고 근수축력의 약화와 II형 근섬유의 위축을 보인다⁸¹.

만성폐쇄성폐질환 환자는 식후 호흡곤란과 포만감, 식욕 감퇴 등으로 인해 음식물의 섭취가 줄어들고, 기관지확장제의 사용 및 호흡일의 증가로 휴식기 에너지 소비량(resting energy expenditure)이 증가하게 된다^{82,83}. 이러한 에너지의 섭취와 소모 사이의 불균형으로 영양결핍 상태가 되고 체중 감소와 근위축을 초래하게 된다. 그러나 만성폐쇄성폐질환 환자의 근육 기능은 충분한 영양 보충에도 불구하고 향상되지 않는 것으로 보고되고 있다⁸⁴.

7. 약물

코르티코스테로이드를 장기간 사용하면 호흡근과 사지 근육 모두에 영향을 미친다. Decramer 등⁸⁵은 코르티코스테로이드를 장기간 투여받은 만성폐쇄성폐질환 환자의 대퇴사두근이 그렇지 않은 환자에 비해 심한 근력 저하와 근위축을 보이고 호흡근의 근력도 두드러지게 감소하였

다고 보고하였다.

코르티코스테로이드에 의한 근병증은 조직학적으로 근섬유의 미만성 괴사를 보이고 주로 II형 근섬유에서 위축성 변화를 보인다⁸⁶. 따라서 I형 근섬유의 비율이 상대적으로 높은 횡격막보다는 주로 II형 섬유로 구성된 사지 근육이 더 많은 영향을 받게 된다.

코르티코스테로이드는 단백질 합성을 조절하는 신호전달 경로를 억제하며, 근육의 소모와 관련된 전사인자를 활성화시키고 ubiquitin-proteasome 경로에 의한 단백질 분해를 가속화시켜 근위축이 생기는 것으로 생각된다⁸⁷.

코르티코스테로이드를 장기간 복용하는 만성폐쇄성폐질환 환자의 혈중 테스토스테론 농도는 그렇지 않은 환자에 비해 낮으며⁸⁸ 이것이 대퇴사두근의 근력 약화를 더 초래할 가능성도 있다. 스테로이드가 근육에 악영향을 주는 것은 사실이지만 스테로이드는 폐기능의 저하가 심하거나 빈번한 급성악화를 보이는 환자에서 더 자주 투여되므로 이런 환자에서 생기는 근육 기능이상도 스테로이드 자체에 의한 것인지 아니면 기저폐질환의 중증도나 빈번한 급성 악화에 의한 영향인지는 확실하지 않다.

8. 저산소혈증

만성적 저산소증은 호흡근과 사지 근육에 산소 공급의 장애를 일으켜 골격근에 악영향을 미칠 수 있다. 저산소증에 장기간 노출된 쥐는 I형 근섬유 비율이 증가하고 IIa형은 감소하며⁸⁹ 고산지대를 빈번하게 등산하는 정상인의 대퇴부 근육 단면적과 근육의 산화능력, 미토콘드리아 수도 감소하는 것으로 보고되었다⁹⁰.

호흡부전이 동반된 만성폐쇄성폐질환 환자의 근육은 호흡부전이 없는 환자에 비해 근육 내 글리코겐과 크레아틴 인산이 상당히 낮았고 근육 내 글리코겐의 함량은 동맥혈 저산소혈증의 정도와 비례하였다⁹¹. 또한 만성적인 저산소혈증이 있는 이들 환자의 대퇴사두근에서 운동부후에 지질 과산화물인 lipofuscin과 thiobarbituric acid 반응물이 증가하였고, 단백질 산화물도 저산소혈증이 없는 환자에 비해 많이 증가하는 것으로 나타났다⁹².

만성폐쇄성폐질환 환자의 혈중 산소분압은 체내 TNF- α 및 TNF- α 수용체의 농도와 반비례하였으며, 저산소혈증은 TNF- α 의 활성화⁹³ 및 테스토스테론의 감소와도 관련되어 있다⁹⁴.

9. 흡연

흡연은 만성폐쇄성폐질환을 일으키는 주 위험 인자이

지만 골격근에 미치는 영향에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 흡연은 근육 기능에도 해로운 영향을 미칠 것으로 생각되는데 최근의 연구에서 만성폐쇄성폐질환이 없는 흡연자가 정상인에 비해 I형과 IIa형 근섬유의 단면적이 감소되어 있고 근섬유의 산화 능력도 떨어져 있다는 것이 발표되었다⁹⁵. 또한 흡연자에서 근단백질의 합성은 비흡연자에 비해 낮고 근육 성장 억제제인 myostatin도 더 높다는 것이 실험적으로 밝혀져 있다⁹⁶. 만성폐쇄성폐질환 환자에서 신체질량지수의 감소는 지속적인 흡연과 관련되어 있다는 연구결과도 보고되어 있다⁹⁷.

10. 노화

만성폐쇄성폐질환은 대부분 고령 인구에서 생기고, 노화는 정상적으로 근육 기능을 저하시키기 때문에 노화가 이들 환자에서 생기는 근육 기능 이상을 더욱 악화시킬 것으로 생각된다. 고령의 정상인은 젊은 정상인에 비해 대퇴사두근의 근력과 단면적이 25% 이상 감소하고, II형 근섬유의 비율도 감소되어 있다^{98,99}. 호흡근의 기능도 떨어지게 되는데 고령의 정상인에서 측정된 횡격막의 횡단 압력(PImax)은 젊은 사람에 비해 30% 이상 감소되어 있는 것으로 보고되고 있다¹⁰⁰.

근육 기능 이상에 대한 치료 전략

1. 운동요법

만성적 비활동으로 인한 근육 불사용은 만성폐쇄성폐질환에서 나타나는 골격근 기능 이상의 중요한 원인이기 때문에 운동요법은 적절한 치료 대안이 될 수 있다. 정상인에서 근지구력 강화운동은 근육의 호기성 대사능을 향상시키는데, 이는 근육내 미토콘드리아와 모세혈관의 수를 증가시키고 I형 근섬유의 비율 증가와 함께 IIb형에서 IIa형으로의 변화를 유도하기 때문이다^{101,102}. 만성폐쇄성폐질환에 대한 운동요법 역시 유용한 효과를 보이는데 중증 환자에서 운동 재활요법은 대퇴사두근의 수축력 저하를 경감시킨다¹⁰³. 또한 외측광근의 형태학적 및 생화학적 특성을 변화시키기도 하는데 10주간의 고강도 운동요법은 I형과 IIa형 근섬유의 단면적, 모세혈관/근섬유의 비율, 산화능력, 구연산 합성효소 모두를 증가시키고 운동 시 젖산역치 또한 현저하게 증가시키는 것으로 알려져 있다¹⁰⁴.

호흡근의 약화는 호흡곤란과 운동능력의 저하를 일으킬 수 있으므로 호흡근 강화훈련도 이들 환자에서 도움을 줄 수 있다. 만성폐쇄성폐질환에서 흡기근 훈련을 단독

혹은 재활 운동요법과 병합하면 흡기근의 근력과 지구력, 호흡곤란 척도가 모두 향상을 보여 주지만 폐재활 치료에 있어서 호흡근 강화훈련이 일차적으로 추천되지는 않는다³⁴.

2. 산소요법

저산소증이 있는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 산소의 투여는 운동능력을 향상시키지만¹⁰⁵ 근육 기능 자체에 미치는 영향에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 하지만 Payen 등은 저산소혈증이 있는 만성폐쇄성폐질환 환자에게 산소를 보충하면 근육의 에너지 대사에 효과를 보여 근육 산화대사의 지표가 향상됨을 보고하였다^{106,107}. 장기간 산소투여가 근육의 기능이상을 치료하는데 효과적인지는 확실하지 않지만 신체 활동을 증가시켜 만성적인 비활동에 의한 근육의 악영향을 줄여주는 효과는 있을 것으로 생각된다.

3. 영양보충

만성폐쇄성폐질환 환자의 상당수는 영양결핍 상태이므로 적절한 영양보충으로 체중과 근육량, 운동능력을 향상시킬 수 있다. 그러나 적극적인 영양보충에도 불구하고 체중은 크게 증가하지 않고 지방 비율만 증가할 수 있다. 여러 연구를 분석한 결과를 보면 이들 환자에 대한 영양보충은 체중이나 체질량지수, 1초간 강제호기량, 호흡근의 근력과 6분 보행거리를 의미 있게 향상시키지 못한 것으로 밝혀져 있다^{84,108}. 식후 호흡곤란 및 소화불량과 같은 증상으로 인해 중증 환자에서 과다한 영양보충이 힘든 경우가 흔히 있지만 저체중이 있는 환자에게 적절한 영양보충은 바람직하다고 할 수 있다.

4. 동화 호르몬(anabolic hormone)

동화호르몬은 근육의 성장에 중요한 매개물질로서 성장호르몬과 스테로이드가 골격근의 기능을 향상시키기 위한 약제로 연구되어 왔다. 성장호르몬이 부족한 성인에게 성장호르몬을 투여하면 근력과 근육량, 운동능력이 증가하게 된다¹⁰⁹. 만성폐쇄성폐질환 환자에서 성장호르몬의 효과에 대한 연구를 보면 영양결핍이 있는 중증 환자(FEV₁, 예측치의 45±7%, 이상체중의 <90%)를 대상으로 인체 성장호르몬을 1주일간 투여(0.05 mg/kg/day)하였을 때 체중과 최고흡기량이 의미 있게 증가하였음이 보고되었다¹¹⁰. 하지만 다른 연구결과는 저체중의 환자(FEV₁, 예측치의 39±13%, 이상체중의 77±7%)에서 인체 성장호르

몬이 체지방은 증가시켰지만 근력과 운동능력은 향상시키지 못하였다고 보고하고 있다¹¹¹.

혈중 테스토스테론은 만성폐쇄성폐질환 환자에서 감소되어 있는 경우가 있고 이것이 대퇴사두근의 약화와 관련 있기 때문에 테스토스테론 대체요법은 좋은 효과를 나타낼 것으로 기대할 수 있다. 고령의 정상인에 테스토스테론을 투여하면 대퇴사두근의 근력과 근육 단백질의 합성이 증가한다¹¹². 영양결핍이 있는 만성폐쇄성폐질환 환자에게 영양공급 단독과 단백질동화 스테로이드인 nandrolone decanoate와의 병합치료를 한 후에 생리적 효과를 비교하였을 때 체중과 최대흡기압이 스테로이드 병합치료 환자에서 더 향상됨이 발견되었고¹¹³, Creutzberg 등¹¹⁴도 유사한 방식으로 만성폐쇄성폐질환에 대한 스테로이드의 효과를 연구하여 근육의 기능과 운동능력이 향상되는 것을 보고하였고, 운동능력의 향상은 헤모글로빈의 증가와 관련되어 있다고 주장하였다. 하지만 6개월 동안 장기간 사용한 후 그 효과를 평가한 다른 연구에서는 신체질량지수 및 체지방질량, 팔과 대퇴부의 둘레는 상당히 증가하였지만 운동능력은 의미있게 호전되지 않았다고 보고하고 있다¹¹⁵.

가능한 다른 치료제

β_2 -아드레날린 자극제인 clenbuterol과 fenoterol은 쥐에서 골격근의 비대를 일으키고 근위축을 방지하는 효과가 있으며^{116,117}, 근육량의 조절에 관여하는 주요 cAMP phosphodiesterase인 PDE 4에 대한 억제제를 탈신경으로 근위축을 유도한 쥐에 투여하면 근육량의 소실과 근력의 약화를 감소시킨다고 발표되었다¹¹⁸.

Angiotensin II는 proteasome 효소의 활성화를 통해 단백질의 분해를 촉진시키고 근육에서 IGF-I을 하향조절한다^{119,120}. 심인성 약액질 환자에서 angiotensin II 전환효소 억제제인 enalapril을 디곡신, 이노제와 함께 사용하였을 때 팔과 대퇴부 둘레가 증가함을 보고하고 있다¹²¹. IGF-I은 proteasome 활성의 억제를 통해 단백질의 분해를 억제할 수 있으며, 후천성면역결핍증 환자에서 체지방 질량과 운동능력을 증가시킬 수 있었다¹²².

Z 만성폐쇄성폐질환 환자에서 혈액내 분지쇄 아미노산 (branched amino acid, BCAAs)과 근육내 glutamate가 감소되어 있으며, 이들 환자에게 BCAAs (leucine, isoleucine, valine)을 보충하면 근단백질의 분해를 감소시키고 근단백질의 합성을 자극할 수 있다¹²³.

Table 4. Possible novel therapeutic agents

Clenbuterol, a beta2-adrenergic agonist
Inhibitor of phosphodiesterase 4
Angiotensin converting enzyme inhibitor
Insulin like growth factor-I
Antioxidants such as vitamin E, glutathione, and N-acetylcysteine
Branched amino acid supplementation
Inflammatory cytokine inhibitors
Muscle-specific proteasome inhibitors

산화방지제 또한 치료제가 될 수 있는데, 쥐에게 비타민 E를 보충하면 장기간의 부동으로 인한 근위축을 3배 정도 감소시킬 수 있고¹²⁴, 만성폐쇄성폐질환 환자와 건강 성인에게 비타민 C와 E를 투여하면 운동부하로 인한 지질의 과산화가 감소하고 운동 시간이 증가하는 것으로 보고되었다(Table 4)¹²⁵.

결론

만성폐쇄성폐질환은 폐에만 국한된 질환이 아닌 전신적인 질환이며 골격근의 기능 이상은 이들 환자에서 흔히 관찰되는 폐 외 증상으로 삶의 질을 떨어뜨리고 예후에도 나쁜 영향을 미친다. 따라서 이런 환자에서 골격근의 기능 이상을 적절하게 예방하고 치료하는 전략을 통해 환자의 삶의 질과 예후를 개선시킬 수 있을 것으로 생각된다. 최근 그 원인과 기전에 대한 두드러진 발전에도 불구하고 향후 많은 부분이 밝혀져야 하는 상황이며 이들 환자에서 생기는 골격근의 기능 이상에 대한 활발한 연구를 통해 더 좋은 치료법을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
2. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
3. Casaburi R, Gosselink R, Decramer M, Dekhuijzen RPN, Fournier M, Lewis MI, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-40.

4. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Casaburi R. Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21:665-77.
5. Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1033-47.
6. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:976-80.
7. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:629-34.
8. Man WD, Hopkinson NS, Harraf F, Nikolettou D, Polkey MI, Moxham J. Abdominal muscle and quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:718-22.
9. Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EF, Schols AM. Limb muscle dysfunction in COPD: effects of muscle wasting and exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:2-9.
10. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Wouters EF. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:733-8.
11. Jobin J, Maltais F, Doyon JF, LeBlanc P, Simard PM, Simard AA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehabil* 1998;18:432-7.
12. Whittom F, Jobin J, Simard PM, Leblanc P, Simard C, Bernard S, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1467-74.
13. Maltais F, Sullivan MJ, LeBlanc P, Duscha BD, Schachat FH, Simard C, et al. Altered expression of myosin heavy chain in the vastus lateralis muscle in patients with COPD. *Eur Respir J* 1999;13:850-4.
14. Aagaard P, Andersen JL. Correlation between contractile strength and myosin heavy chain isoform composition in human skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1217-22.
15. Maltais F, LeBlanc P, Whittom F, Simard C, Marquis K, Bélanger M, et al. Oxidative enzyme activities of the vastus lateralis muscle and the functional status in patients with COPD. *Thorax* 2000;55:848-53.
16. Saey D, Michaud A, Couillard A, Côté CH, Mador MJ, LeBlanc P, et al. Contractile fatigue, muscle morphometry, and blood lactate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1109-15.
17. Wegner RE, Jörres RA, Kirsten DK, Magnussen H. Factor analysis of exercise capacity, dyspnoea ratings and lung function in patients with severe COPD. *Eur Respir J* 1994;7:725-9.
18. Foglio K, Carone M, Pagani M, Bianchi L, Jones PW, Ambrosino N. Physiological and symptom determinants of exercise performance in patients with chronic airway obstruction. *Respir Med* 2000;94:256-63.
19. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:935-40.
20. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
21. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997;10:417-23.
22. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:809-13.
23. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:115-20.
24. Levine S, Nguyen T, Kaiser LR, Rubinstein NA, Maislin G, Gregory C, et al. Human diaphragm remodeling associated with chronic obstructive pulmonary disease: clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:706-13.
25. Levine S, Gregory C, Nguyen T, Shrager J, Kaiser L, Rubinstein N, et al. Bioenergetic adaptation of individual human diaphragmatic myofibers to severe COPD. *J Appl Physiol* 2002;92:1205-13.
26. Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997;337:1799-806.
27. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JL, Félez M, Minguella

- J, Serrano S, et al. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:371-8.
28. Ottenheim CA, Heunks LM, Sieck GC, Zhan WZ, Jansen SM, Degens H, et al. Diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:200-5.
 29. Orozco-Levi M, Lloreta J, Minguella J, Serrano S, Broquetas JM, Gea J. Injury of the human diaphragm associated with exertion and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1734-9.
 30. Levine S, Nguyen T, Friscia M, Zhu J, Szeto W, Kucharczuk JC, et al. Parasternal intercostal muscle remodeling in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 2006;101:1297-302.
 31. Bloomfield SA. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:197-206.
 32. Tesch PA, Berg HE, Häggmark T, Ohlsén H, Dudley GA. Muscle strength and endurance following lowerlimb suspension in man. *Physiologist* 1991;34:S104-6.
 33. Lawler JM, Song W, Demaree SR. Hindlimb unloading increases oxidative stress and disrupts antioxidant capacity in skeletal muscle. *Free Radic Biol Med* 2003;35:9-16.
 34. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4S-42S.
 35. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Cree MG, Hewlings SJ, Aarsland A, Wolfe RR, et al. Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4836-41.
 36. Proctor DN, Sinning WE, Walro JM, Sieck GC, Lemon PW. Oxidative capacity of human muscle fiber types: effects of age and training status. *J Appl Physiol* 1995;78:2033-8.
 37. Couillard A, Koechlin C, Cristol JP, Varray A, Prefaut C. Evidence of local exercise-induced systemic oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:1123-9.
 38. Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramírez-Sarmiento A, Gáldiz JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004;24:129-36.
 39. Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest* 2003;123:1416-24.
 40. Couillard A, Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J* 2005;26:703-19.
 41. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
 42. Li YP, Lecker SH, Chen Y, Waddell ID, Goldberg AL, Reid MB. TNF-alpha increases ubiquitin-conjugating activity in skeletal muscle by up-regulating UbcH2/E220k. *FASEB J* 2003;17:1048-57.
 43. Li YP, Schwartz RJ, Waddell ID, Holloway BR, Reid MB. Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF-kappaB activation in response to tumor necrosis factor alpha. *FASEB J* 1998;12:871-80.
 44. Langen RC, Van Der Velden JL, Schols AM, Kelders MC, Wouters EF, Janssen-Heiningering YM. Tumor necrosis factor-alpha inhibits myogenic differentiation through MyoD protein destabilization. *FASEB J* 2004;18:227-37.
 45. Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van den Bergh A, Herijgers P, Maes K, Verbeken E, et al. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation* 2005;111:996-1005.
 46. Yende S, Waterer GW, Tolley EA, Newman AB, Bauer DC, Taaffe DR, et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006;61:10-6.
 47. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23-8.
 48. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006;61:17-22.
 49. Barreiro E, Schols AM, Polkey MI, Galdiz JB, Gosker HR, Swallow EB, et al. Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD. *Thorax* 2008;63:100-7.
 50. Crul T, Spruit MA, Gayan-Ramirez G, Quarck R, Gosselink R, Troosters T, et al. Markers of inflammation and disuse in vastus lateralis of chronic ob-

- structive pulmonary disease patients. *Eur J Clin Invest* 2007;37:897-904.
51. Petersen AM, Penkowa M, Iversen M, Frydelund-Larsen L, Andersen JL, Mortensen J, et al. Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2007;185:161-71.
 52. Casadevall C, Coronell C, Ramírez-Sarmiento AL, Martínez-Llorens J, Barreiro E, Orozco-Levi M, et al. Upregulation of pro-inflammatory cytokines in the intercostal muscles of COPD patients. *Eur Respir J* 2007;30:701-7.
 53. van der Poll T, Romijn JA, Endert E, Sauerwein HP. Effects of tumor necrosis factor on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in healthy men. *Metabolism* 1993;42:303-7.
 54. Van Vliet M, Spruit MA, Verleden G, Kasran A, Van Herck E, Pitta F, et al. Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1105-11.
 55. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:341-57.
 56. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84.
 57. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997;324(Pt 1):1-18.
 58. Barreiro E, de la Puente B, Minguella J, Corominas JM, Serrano S, Hussain SN, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1116-24.
 59. Barreiro E, Gea J, Di Falco M, Kriazhev L, James S, Hussain SN. Protein carbonyl formation in the diaphragm. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;32:9-17.
 60. Allaire J, Maltais F, LeBlanc P, Simard PM, Whittom F, Doyon JF, et al. Lipofuscin accumulation in the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 2002;25:383-9.
 61. Couillard A, Maltais F, Saey D, Debigaré R, Michaud A, Koechlin C, et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1664-9.
 62. Rabinovich RA, Ardite E, Troosters T, Carbo N, Alonso J, Gonzalez de Suso JM, et al. Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1114-8.
 63. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Deutz NE, Wouters EF. Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutathione levels in patients with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:98-103.
 64. Andrade FH, Reid MB, Allen DG, Westerblad H. Effect of hydrogen peroxide and dithiothreitol on contractile function of single skeletal muscle fibres from the mouse. *J Physiol* 1998;509(Pt 2):565-75.
 65. Barclay JK, Hansel M. Free radicals may contribute to oxidative skeletal muscle fatigue. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:279-84.
 66. Buck M, Chojkier M. Muscle wasting and dedifferentiation induced by oxidative stress in a murine model of cachexia is prevented by inhibitors of nitric oxide synthesis and antioxidants. *EMBO J* 1996;15:1753-65.
 67. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, Van Der Velden JL, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. Tumor necrosis factor- α inhibits myogenesis through redox-dependent and -independent pathways. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283:C714-21.
 68. Koechlin C, Couillard A, Simar D, Cristol JP, Bellet H, Hayot M, et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1022-7.
 69. Sandri M. Apoptotic signaling in skeletal muscle fibers during atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:249-53.
 70. Degens H, Swisher AK, Heijdra YF, Siu PM, Dekhuijzen PN, Alway SE. Apoptosis and Id2 expression in diaphragm and soleus muscle from the emphysematous hamster. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R135-44.
 71. Agustí AG, Sauleda J, Miralles C, Gomez C, Togoeres B, Sala E, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:485-9.
 72. Cao PR, Kim HJ, Lecker SH. Ubiquitin-protein ligases in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:2088-97.
 73. Attaix D, Ventadour S, Codran A, Bechet D, Taillandier D, Combaret L. The ubiquitin-proteasome system and skeletal muscle wasting. *Essays Biochem* 2005;41:

- 173-86.
74. Klaude M, Fredriksson K, Tjäder I, Hammarqvist F, Ahlman B, Rooyackers O, et al. Proteasome proteolytic activity in skeletal muscle is increased in patients with sepsis. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:499-506.
 75. Baracos VE, DeVivo C, Hoyle DH, Goldberg AL. Activation of the ATP-ubiquitin-proteasome pathway in skeletal muscle of cachectic rats bearing a hepatoma. *Am J Physiol* 1995;268:E996-1006.
 76. Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Picard A, et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 2004;117:399-412.
 77. Ottenheim CA, Heunks LM, Li YP, Jin B, Minnaard R, van Hees HW, et al. Activation of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:997-1002.
 78. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6.
 79. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-61.
 80. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002;20:539-44.
 81. McLoughlin DM, Spargo E, Wassif WS, Newham DJ, Peters TJ, Lantos PL, et al. Structural and functional changes in skeletal muscle in anorexia nervosa. *Acta Neuropathol* 1998;95:632-40.
 82. Vermeeren MA, Schols AM, Wouters EF. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Respir J* 1997;10:2264-9.
 83. Baarends EM, Schols AM, Westerterp KR, Wouters EF. Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinically stable patients with COPD. *Thorax* 1997;52:780-5.
 84. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. *Chest* 2000;117:672-8.
 85. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-6.
 86. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1958-64.
 87. Menconi M, Fareed M, O'Neal P, Poylin V, Wei W, Hasselgren PO. Role of glucocorticoids in the molecular regulation of muscle wasting. *Crit Care Med* 2007;35:S602-8.
 88. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, Lüthke M, Rolf C, Behre HM, et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998;11:41-5.
 89. Ishihara A, Itoh K, Oishi Y, Itoh M, Hirofuji C, Hayashi H. Effects of hypobaric hypoxia on histochemical fibre-type composition and myosin heavy chain isoform component in the rat soleus muscle. *Pflugers Arch* 1995;429:601-6.
 90. Howald H, Pette D, Simoneau JA, Uber A, Hoppeler H, Cerretelli P. Effect of chronic hypoxia on muscle enzyme activities. *Int J Sports Med* 1990;11 Suppl 1:S10-4.
 91. Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1990;3:192-6.
 92. Koehlin C, Maltais F, Saey D, Michaud A, LeBlanc P, Hayot M, et al. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:834-41.
 93. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1179-84.
 94. Semple PD, Beastall GH, Watson WS, Hume R. Serum testosterone depression associated with hypoxia in respiratory failure. *Clin Sci (Lond)* 1980;58:105-6.
 95. Montes de Oca M, Loeb E, Torres SH, De Sanctis J, Hernández N, Tálamo C. Peripheral muscle alterations in non-COPD smokers. *Chest* 2008;133:13-8.
 96. Petersen AM, Magkos F, Atherton P, Selby A, Smith K, Rennie MJ, et al. Smoking impairs muscle protein synthesis and increases the expression of myostatin and MAFbx in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E843-8.

97. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, Swallow EB, Hansel TT, Moxham J, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2007;8:25.
98. Young A, Stokes M, Crowe M. The size and strength of the quadriceps muscles of old and young men. *Clin Physiol* 1985;5:145-54.
99. Larsson L, Grimby G, Karlsson J. Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. *J Appl Physiol* 1979;46:451-6.
100. Tolep K, Higgins N, Muza S, Criner G, Kelsen SG. Comparison of diaphragm strength between healthy adult elderly and young men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:677-82.
101. Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol* 1984;56:831-8.
102. Hawley JA. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:218-22.
103. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Steinwald A, Aggarwal A, Upadhyay AM, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatigability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:930-5.
104. Maltais F, LeBlanc P, Simard C, Jobin J, Berube C, Bruneau J, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:442-7.
105. Leggett RJ, Flenley DC. Portable oxygen and exercise tolerance in patients with chronic hypoxic cor pulmonale. *Br Med J* 1977;2:84-6.
106. Payen JF, Wuyam B, Levy P, Reutenauer H, Stieglitz P, Paramelle B, et al. Muscular metabolism during oxygen supplementation in patients with chronic hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:592-8.
107. Mannix ET, Boska MD, Galassetti P, Burton G, Manfredi F, Farber MO. Modulation of ATP production by oxygen in obstructive lung disease as assessed by ³¹P-MRS. *J Appl Physiol* 1995;78:2218-27.
108. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD000998.
109. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults: II. Effects on exercise performance. *J Appl Physiol* 1991;70:695-700.
110. Pape GS, Friedman M, Underwood LE, Clemmons DR. The effect of growth hormone on weight gain and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1991;99:1495-500.
111. Burdett L, de Muralt B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1800-6.
112. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C, Foxworth J, Coggan AR, Wolfe RR, et al. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 1995;269:E820-6.
113. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1268-74.
114. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, Pluymers RJ, Schols AM. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest* 2003;124:1733-42.
115. Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, Goldstein RS, Zamel N, Brooks D, et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998;114:19-28.
116. Ryall JG, Gregorevic P, Plant DR, Silence MN, Lynch GS. Beta 2-agonist fenoterol has greater effects on contractile function of rat skeletal muscles than clenbuterol. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R1386-94.
117. Hinkle RT, Hodge KM, Cody DB, Sheldon RJ, Kobilka BK, Isfort RJ. Skeletal muscle hypertrophy and anti-atrophy effects of clenbuterol are mediated by the beta2-adrenergic receptor. *Muscle Nerve* 2002;25:729-34.
118. Hinkle RT, Dolan E, Cody DB, Bauer MB, Isfort RJ. Phosphodiesterase 4 inhibition reduces skeletal muscle atrophy. *Muscle Nerve* 2005;32:775-81.
119. Sanders PM, Russell ST, Tisdale MJ. Angiotensin II directly induces muscle protein catabolism through the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway and may play a role in cancer cachexia. *Br J Cancer* 2005;93:425-34.
120. Brink M, Price SR, Chrast J, Bailey JL, Anwar A, Mitch

- WE, et al. Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates autocrine insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 2001;142:1489-96.
121. Adigun AQ, Ajayi AA. The effects of enalapril-digoxin-diuretic combination therapy on nutritional and anthropometric indices in chronic congestive heart failure: preliminary findings in cardiac cachexia. *Eur J Heart Fail* 2001;3:359-63.
122. Mulligan K, Schambelan M. Anabolic treatment with GH, IGF-I, or anabolic steroids in patients with HIV-associated wasting. *Int J Cardiol* 2002;85:151-9.
123. Engelen MP, Schols AM. Altered amino acid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease: new therapeutic perspective? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:73-8.
124. Appell HJ, Duarte JA, Soares JM. Supplementation of vitamin E may attenuate skeletal muscle immobilization atrophy. *Int J Sports Med* 1997;18:157-60.
125. Agacdiken A, Basyigit I, Ozden M, Yildiz F, Ural D, Maral H, et al. The effects of antioxidants on exercise-induced lipid peroxidation in patients with COPD. *Respirology* 2004;9:38-42.
-