教育講演

4. 肺の生活習慣病COPDと肺年齢

木田 厚瑞

Key words : COPD, 肺年齢, 早期発見, 併存症

はじめに

COPD (chronic obstructive pulmonary disease : 慢性閉塞性肺疾患) は診断率が依然として低い肺の生活習慣病である。わが国では前期高齢者に罹患率が高いがベビーブーマー世代の増加とともに患者数は急増する可能性が高い。治療の目的は労作時の息切れを主とする呼吸器症状の緩和と経過中に生ずる病態の悪化, すなわち増悪の回避にある。反復した増悪が特定の患者に集中して起こることが知られ急性期の入院回数の増加と高額の治療費, 増悪の反復による肺機能低下, 症状の悪化, ADL (activities of daily living) の低下, これに関連する入院期間の延長が連鎖として生じ, 介護負担を増し大きな社会的賦課となる。WHO (World Health Organization) が支援し協力する形で作成されたGOLD (Global Initiatives of Obstructive Lung Disease) ガイドライン (初版, 2001 年) は診断, 治療の牽引力となり啓発活動に先鞭をつけた。わが国では 1999 年に日本呼吸器学会からCOPDガイド

ラインの初版, 2009 年に改訂第 3 版が発表された。これらは気流閉塞の程度により分類された重症度別に治療を行うことを推奨している。COPDは軽症, 中等症が大多数を占めており, しかもこれらの大多数は併存する他疾患の診療をプライマリケア医で受けている。本稿では肺の生活習慣病として注目を集めるCOPDの概要と早期診断を促す啓発目的として提言された肺年齢について述べる。

1. COPDの定義

COPDのガイドライン(日本呼吸器学会, 2009)¹⁾ による「COPDの定義」は以下の通りである。「タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患である。呼吸機能検査で正常に復することのない気流閉塞を示す。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変が様々な割合で複合的に作用することにより起こり進行性である。臨床的には徐々に生じる体動時の呼吸困難や慢性の咳, 痰を特徴とする」。この「定義」の留意点は以下である。

日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門, 日本医科大学呼吸ケアクリニック

108th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational lecture : 4. COPD as lifestyle-related illness and lung age.

Kozui Kida : Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary Medicine, Infectious Diseases and Oncology ; Respiratory Care Clinic, Nippon Medical School, Japan.

1) COPDはタバコ煙の反復かつ長期の吸入曝露することにより生じた肺の炎症性疾患である。受動喫煙によっても発症しうる。COPDの炎症は喘息に見られる気道炎症とは病態が異なる。

2) 診断では気管支拡張薬による吸入負荷テストでも十分に改善することがない気流閉塞の証明が決め手でありスパイロメーターによる検査が必須である。

3) 気流閉塞は末梢気道病変と肺気腫病変がさまざまな割合で複合的に作用することにより生ずるものであり肺気腫の存在はCOPDの診断と必ずしも一致しない。治療が不適切であれば病態は進行し肺機能の低下に加え慢性呼吸不全に至る。

4) 臨床的には徐々に生ずる労作時の息切れや慢性の咳、痰を特徴とする。ただしこれらは間質性肺炎など多くの慢性呼吸器疾患の共通の症状である点に留意する。

2. 患者数と医療費

2006年、厚生労働省の人口動態調査によればCOPDは全死亡原因の10位、日本人男性の死亡原因の第8位と報告された。2001年、福地らが実施したわが国の疫学的な推計(Nice Study)²⁾によれば40歳以上で8.6%に相当し特に60歳以上で指数関数的な急増がみられ推定されるCOPD患者数は530万人であった。高齢者人口が増加している現在では700万人を超えると推定される。高齢COPD患者の増加は多重疾患、認知症、適切な治療薬使用におけるadherenceの低下、介護負担の増加など日常的な治療においても複合的な問題が生ずる³⁾。COPDに使われる医療費は1,885億円(2001年)と報告されたがNice Studyより再計算した西村らの報告では6,109億円に達すると推定された⁴⁾。費用の大部分は増悪時の治療費と考えられているが最近の研究では増悪を反復して起こしやすい一群の患者がいることが注目されている⁵⁾。早期診断が強調される理由が

ここにある。

3. 診断率の低さと治療の不適切さ

1) 低診断率

重症化し初めて治療が開始されるとその結果、医療費の高額化という弊害をもたらす。社会全般がその賦課を負うことになる。2004年、米国の死亡者数の首位は心臓死で724,269人、COPDの死亡数は121,987人と報告されている。後述するようにCOPDに併存する虚血性心疾患が多いので心臓死の背景に多くのCOPDが加わっている可能性がある。他方、報告されているわが国のCOPDの死亡者数は15,000人以下である。日本人が特にCOPDに罹患しにくい理由はなく、人口が半分としても診断率は米国の1/4以下である可能性がある。その米国ですら低診断率が問題となっている。2001年、わが国で実施された疫学調査、Nice Studyでは診断率は9.4%に過ぎなかった²⁾。

2) 喘息との異同と非喫煙COPD

COPDと喘息の異同は60年代初頭から現在に至るまで論争が続いている。英米学派は1959年に開催されたCiba Guest Symposiumと米国胸部疾患学会が開いた2つの会議の結論としてCOPDを独立した疾患単位と主張した⁶⁾。これに対しオランダのOrie教授らは喘息、肺気腫、慢性気管支炎を一括した疾患群を提唱し慢性非特異性肺疾患(chronic non-specific lung disease: CNSLD)と呼んだ。後者はオランダ学説と呼ばれ疾患の考え方だけでなく診断、治療法などに至るまで英米対オランダの論争が継続してきた。近年、クラスター解析と呼ばれる新しい統計手法がCOPDの病態解析に持ち込まれCOPDと明らかなアトピー性素因を有する喘息の共存例があることが知られる一方、英米学派の指摘する純粋な形のCOPDも存在していることが判明した⁷⁾。発症に関する基礎研究では、vascular endothelial growth factor(VEGF)の過剰発現が喘息でみられ、他方、その機能障害がCOPDで見られ、これ

図 1. COPDと気管支喘息の差異に関するVEGF説

(文献8より)

図 2. 酸素療法実施中のCOPDの経年的な併存症の変化

(文献9より)

がTh1/Tc1 組織反応により影響されているとの説がある(図1)⁸⁾。COPDと喘息の異同は病態の解明という点でも極めて注目を集めている⁸⁾。加えて非喫煙者のCOPDの存在も注目され、欧米14カ国の疫学調査で非喫煙COPDは全体の20%以上に達することが報告された⁹⁾。従来、非喫煙者のCOPDはearly onsetの喘息が長年の経過で気道のリモデリングが進行した状態と理解されてきたが、喘息とCOPDは薬物治療、経過、併存症などで異なっており、喘息として治療されている症例の見直しは今後、必須である。

3) 診断の遅れによる重症化

診断が遅れ、治療介入が遅れた場合にCOPD

の一部で増悪を反復する症例があり、肺機能の低下が急速に進み慢性呼吸不全に至る。そのような患者は短期間のうちに酸素療法が必要な段階に悪化して外出できなくなり(home bound)、やがて寝たきりに陥る (bed bound)。このような場合の死亡原因について追跡した7,600人余りの患者群のうち観察期間内に死亡した5,457人を調査したスウェーデンからの最近の報告がある¹⁰⁾。循環器疾患は毎年死亡リスクが2.8%増加、消化器疾患7.8%増加、であるのに対し呼吸器疾患は逆に2.7%減、肺がんは同3.45%減であった(図2)。肺がんが増加し続けているわが国では必ずしも一致してはいないが禁煙政策が浸透し喫煙率が低下した北欧のデータとして興味を持たれる。この結果をみれば慢性呼吸不全となった最重症のCOPDとして治療を受けている患者の治療は皮肉なことに呼吸器専門医が中心となるより他の診療科との診療協力が欠くことができない状況になっている。中でも生活習慣病と分類される疾患の重要性が指摘される。

4) COPDの死因

喘息では、急性発作による喘息死がわが国では年間約2,348人に達している(2008)。一方、COPDによる死亡原因は最近になり明らかにされた。TORCH Study¹¹⁾ではCOPDの死因の27%を心循環器系が占めていることが明らかになった(図3)。中でも心循環器系合併症をもつ例では16%が突然死であった。動脈硬化が原因の併存症はわが国でも問題とされつつあるが、日本人

図 3. TORCH StudyによるCOPD患者の死因

(文献 11 より)

では心臓死よりも脳動脈硬化による脳梗塞・脳出血の併存が多い¹²⁾。わが国のCOPDを死因からみた実態は不明であるが欧米型に近づく傾向が推定される。COPDの長期治療では薬物治療と並び非薬物治療すなわち呼吸リハビリテーションが必須の項目であるが、不整脈、虚血性心疾患あるいは脳梗塞の存在は運動療法の継続の障壁となるものであり、併存症がCOPDの治療そのものを難しくさせていく。

4. 併存症の重要性

COPDは気流閉塞を特徴とする疾患であるが、多種にわたる併存症の多くは生活習慣病とみなされるものである¹³⁾。従来、COPDでは気流閉塞の重症化が肺性心、右心不全として心機能の低下およびガス交換障害をもたらす低酸素血症を来しこれによる全身的な影響は知られてきた。90年代後半に入りこれらに加えて四肢筋肉の疲弊、カヘキシアがCOPDに関連する病態として注目されてきた。その原因としてCOPDにみられる

肺の炎症、組織修復機序の破綻に加え、炎症によるメディエータが血液循環系に取り込まれるspill-overによると考えられるようになり、その詳しい機序が報告されるようになってきた¹³⁾。すなわちCOPDは複雑な全身性炎症をもたらす疾患である(図4)。これらの併存症には虚血性心疾患、心不全、骨粗鬆症、正球性貧血、肺がん、うつ病、糖尿病などのほか認知症¹⁴⁾や間質性肺炎との合併例¹⁵⁾までが注目されている。さらにCOPDの早期から心臓の拡張障害、拍出量の低下がみられることが判明した¹⁶⁾。従来、COPDによる心不全は右心不全と理解されてきたが、COPD増悪に伴う心不全には両心不全の可能性あることを示唆するデータであり、治療上は難しい判断を迫られることになる。拡張障害はCOPDの病態に関わる肺の過膨張、胸腔内圧の変動が主な原因とされているが、炎症波及により心筋細胞が影響を受けている可能性が否定できない。

治療薬の効果については2001年ごろから診療ガイドラインが整備され¹⁷⁾、気流閉塞の重症度に合わせて治療方針が推奨されてきた。しかし多

図 4

(文献 13 より)

種の生活習慣病との併存のデータが最近、急速に多くなり、新しいガイドラインの在り方としてCOPDのclinical phenotypeに応じた形、すなわち併存症の種類、組み合わせを考慮した個別化が図られるべきという意見が多くなりつつある。これを裏づけるデータは遺伝子検索から得られたものであり特に併存症をターゲットにしたSNPs (一塩基多型) のデータが多く示されている。COPDの治療は遺伝子研究を背景としたオーダーメイド医療の時代に入りつつある。多種の併存症はCOPDの病態を複雑化し対応する治療をさらに複雑化させる。これらのことからCOPDは発症と悪化、併存症という経過の全てにおいて生活習慣病と呼ぶべきであり、並行して早期診断と早期治療介入を進めていかなければならない。

5. 早期発見のツールとしての肺年齢

肺機能検査の開発はHutchinsonの発明を嚆矢とする(1846年)。得られた測定値が生命予後に関係することを見出し、そのうちの代表値はvital capacityと呼ばれ、肺活量と訳された。肺機能の測定を疾患の早期発見と客観的な値による

厳密で適切な治療に結びつけるという研究はその後の歴史にも継承されてきた。気流閉塞の表現にlung ageという概念を提唱したのはMorrisら¹⁸⁾の研究に始まる。これを追試したParkesら¹⁹⁾は禁煙教育を進めていく啓蒙に有意義であることを報告した。1秒量(FEV₁)は25歳ごろが生涯を通じ最大値をとる。非喫煙者あるいはタバコ煙の感受性の少ない個体では加齢とともに緩やかに低下していくが、80歳の高齢者であっても低下により80歳としての日常生活が損なわれることはない。他方、COPDでは急峻に低下していく。52歳の患者の例では得られたFEV₁値が低下しており健常者の75歳に相当すればこの患者の肺年齢は75歳であり、暦年齢より28歳も進んでいることになる(図5)。Parkesらは禁煙教育が順調に進まない症例に対し必要性を説得する際に、肺年齢と暦年齢の差を示すことによって効率を高めることができることを示した。これに対し相澤はlung ageを肺年齢と訳しCOPDの早期発見の啓蒙に使うことを提唱し、多数例につき妥当性を検証し、さらに努力性肺活量(FVC)の代わりに6秒量を測定し簡便な機器で両者が測定できることを示した²⁰⁾。気管支拡張薬吸入後のFEV₁/FVC<0.7をCOPDの可能性あり

図 5. 肺年齢の説明

(文献 19 より)

とし、さらに性、年齢で補正したFEV₁より重症度を決め、これにより基本的な治療方針を決定する。健康な日本人のFEV₁は性別、年齢、身長から求める予測値は日本呼吸器学会で定めている。これを変形して健康人の年齢(暦年齢)との比較を行うことができる。以下が肺年齢の計算式である。

男性： $[0.036 \times \text{身長(cm)} - 1.178 - \text{FEV}_1(\text{L})] \div 0.028$

女性： $[0.022 \times \text{身長(cm)} - 0.005 - \text{FEV}_1(\text{L})] \div 0.022$

COPDではFEV₁は正常域を越えて急峻に低下していく。従って先の予測を越えて低下していればCOPDの可能性が高い。相澤はIPAG(International Primary Care Airways Group)と呼ばれるCOPDの質問票と肺年齢を組み合わせることによりCOPDの診断に必要なスパイロメトリー検査を受けることを啓蒙してきた。現在、このような組み合わせでCOPDの早期診断を進めようとする方式はわが国のCOPDのガイドラインにも記載されている¹⁾。90%以上を占めるCOPDの軽症、中等症あるいはCOPDの予備軍はプライマリケア

医で他疾患により通院している可能性が高い。

これら他疾患とは虚血性心疾患、糖尿病、骨粗鬆症などの生活習慣病が多い。全てのプライマリケア医でスパイロメトリーを実施することが理想であるが肺年齢はそれを促進し、日常診療の中で積極的にスパイロメトリーを受けるよう進めるために有効であろう。問題点として、日本人の肺機能検査の正常値はCOPDが多い高齢者で再検討すべき時期にあること、IPAG質問票は英国のプライマリケア・グループで開発されたものであり、質問項目に彼我の生活習慣の違いが反映されている可能性もある。わが国で実施されている集団検診で肺年齢、IPAG質問票を組み合わせることにより効率的にCOPDの早期診断を進めようとするのが相澤の意図であった。早期診断、早期治療がどのように患者および取り巻く社会に利点があるかという長期的な効果を検証していくことも今後の課題であるといえよう。

おわりに

COPDは生活習慣病として位置づけられるに至ったがなお認知度は低く、早期発見と適切な治療の推進は遅れている。COPDの早期発見に肺年齢を使うという考え方は、故 相澤久通久留米大学教授の提唱によるものである。平成23年2月、先生は急逝されたがその遺志を継ぎ、国民運動として生活習慣病、COPDの対策を急がなければならない。

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) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第3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3版。2009。
- 2) Fukuchi Y, et al: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 9: 458-465, 2004.
- 3) Gooneratne NS, et al: Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and management in older adults. *J Am Geriatr Soc* 58: 1153-1162, 2010.
- 4) Nishimura S, Zaher C: Cost impact of COPD in Japan: opportunities and challenges? *Respirology* 9: 466-473, 2004.
- 5) Hurst JR, et al: Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 363: 1128-1138, 2010.
- 6) Sluiter HJ, et al: The Dutch hypothesis (chronic non-specific lung disease) revisited. *Eur Respir J* 4: 479-489, 1991.
- 7) Weatherall M, et al: Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 34: 812-818, 2009.
- 8) Ellas JA, et al: Mechanistic heterogeneity in chronic obstructive pulmonary disease: insights from transgenic mice. *Proc Am Thorac Soc* 3: 494-498, 2006.
- 9) Lamprecht B, et al: for the BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 139: 752-763, 2011.
- 10) Ekström MP, et al: Trends in cause-specific mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 1032-1036, 2011.
- 11) McGarvey LP, et al: Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operation of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 62: 411-415, 2007.
- 12) Kubo M, et al: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *Stroke* 34: 2349-2354, 2003.
- 13) Barnes PJ, Celli BR: Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 33: 1165-1185, 2009.
- 14) Hung WW, et al: Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 180: 134-137, 2009.
- 15) Cottin V, et al: Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P): Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 26: 586-593, 2005.
- 16) Barr RG, et al: Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 362: 217-227, 2010.
- 17) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD updated 2010 (online). Available at: www.goldcopd.org/.
- 18) Morris JF, Temple W: Spirometric "lung age" estimation for motivating smoking cessation. *Prevent Med* 14: 655-662, 1985.
- 19) Parkes G, et al: Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 336: 598-600, 2008.
- 20) Toda R, et al: Validation of "lung age" measured by spirometry and handy electronic FEV1/FEV6 meter in pulmonary diseases. *Intern Med* 48: 513-521, 2009.