7. COPDの病態と治療戦略

三嶋 理晃

Key words : 肺気腫, 増悪, ワクチン, 併存症

はじめに

COPD (慢性閉塞性肺疾患) は喫煙歴のある高齢者に多い疾患であり, わが国の患者数は500万人以上いるといわれているが, 実際に診断されている患者は20万人程度にすぎない。その理由は, 慢性にゆっくり経過するため重症にならないと受診しない, COPDの認知度が低い(20%程度)などがあげられる。日本呼吸器学会では, COPDの重要性を内科医全般に強調すべきと考えている。COPDには様々な全身併存症が多く, 相互に関連性があるからである。ここでは, 2009年に発表された日本呼吸器学会「COPDの診断と治療のガイドライン」(第3版)¹⁾や, その後得られた最新の知見にもとづいてCOPDの病態と治療戦略を述べる。

1. 病態・診断

長年の喫煙歴を有し, 咳・痰・呼吸困難がある場合にCOPDが疑われる。COPDの診断には気管支拡張薬投与後の1秒率が70未満の閉塞性換気障害を有し, 他の閉塞性障害を来たし得る疾

患を除外することが必要である。特に気管支喘息との鑑別が重要である。気管支喘息は気道上皮や肥満細胞にアレルゲンが作用して, CD4陽性リンパ球や好酸球による炎症が生じる。その結果, 気管支攣縮や気道過敏性が生じて, 気流制限がもたらされる。気流制限は一般的には可逆性に富み, 炎症はステロイドでコントロールできることが多い。一方COPDは, 喫煙などの有害物質の曝露が気道上皮や肺胞マクロファージに作用して, CD8陽性リンパ球や好中球による炎症が生じる。その結果, 末梢気道閉塞や肺胞破壊(気腫病変)が生じて, 恒常的な閉塞性換気障害が生じる(図1)²⁾。COPDは肺気腫病変主体の「肺気腫型」と, 肺気腫病変を持たない「非気腫型」の2病型に区別される¹⁾。図2に中等度のX線CTにおける肺気腫像を示す。日本で臨床的に問題となるのは小葉中心性肺気腫である。肺気腫病変はCTにおいて低吸収領域(LAA)として出現し, 病状の進行に伴ってLAAが互いに融合する傾向がある。ただ, かなり進行しても小肺動脈が遺残していること(図2の矢印)が特徴である。LAA%(LAAの全肺野に対する面積百分比率)は病理学的変化を忠実に反映し, LAA%が高い患者は生命予後が悪いことが報告

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

The 39th Scientific Meeting : Perspectives of Internal Medicine ; The Cutting Edge of Treatment of Medical Disorders Encountered in Clinical Practice ; 7. Pathophysiology and Treatment of COPD.

Michiaki Mishima : Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan.

図 1. 気管支喘息とCOPDの病態の比較 (文献 2 より改変引用)

図 2. 中等度の小葉中心性肺気腫のX線CT画像
肺野全体に肺気腫病変に相当する、大小のカプセルを持たない低吸収領域 (LAA) を認める。
矢印は遺残した肺小動脈。
LAA% : (LAAの肺野全体に対する面積百分比) :
病理学的な肺気腫の程度をよく反映する。

されている (図 3)³⁾。

2. 安定期の管理

安定期COPDの管理指針を (図 4) に示す。従来は 1 秒量の予測値に対する比率 (%1 秒量) で定められる病期分類による治療選択を推奨していた。しかし, %1 秒量と呼吸困難感・増悪の程度には必ずしも良い相関はなく, COPDガイドライン第 3 版では, 1 秒量の低下に加えて呼吸困難・運動能力の低下・増悪の頻度などを加味した重症度による治療選択を勧めている¹⁾。COPDの重症度が上がるに従って, 禁煙, インフルエンザワクチンの接種, 気管支拡張薬の投与, リハビリテーションの施行などが追加されていく, アド・オンの原則が適用される。禁煙はCOPDの症状を緩和し, 進行を抑制するのに必須の条件である。インフルエンザワクチンはCOPDの増悪による死亡率を 50% 低下させ, すべてのCOPD患者に接種が勧められる⁴⁾。肺炎球菌ワクチンは,

図 3. LAA%で分類したCOPDのKaplan-Meier生存曲線（文献3より改変引用）
肺気腫が重症な群は、軽症の群に比較して有意に生命予後が悪い。

図 4. 安定期COPDの管理（文献1より引用）

- 1) 1 秒量の低下だけでなく、症状の程度を加味し、重症度を総合的に判断したうえで治療法を選択する。
- 2) 増悪を繰り返す症例には、長時間作用性気管支拡張薬に加えて吸入用ステロイド*や喀痰調整薬の追加を考慮する。

65 歳以上の高齢COPD患者および 65 歳未満で% 1 秒量が 40% 未満の進行したCOPD患者に対する接種が勧められる⁵⁾。

薬物療法として、テオフィリンはLABA(長時間作用型 β_2 刺激薬)との相加効果があり、低用量で好中性炎症を軽減させるという報告がある。ICS(吸入ステロイド)は大規模試験の結果、COPDの呼吸機能の年次低下を軽減させることは出来なかったが、重症例における増悪の頻度を軽減した。LAAC(長時間作用型抗コリン薬)であるチオトロピウムを用いた4年間の大規模臨床試験：UPLIFT study(投与群・プラセボ群：各3,000例)では、SGRQ(健康関連QOLの指標)の持続的改善、死亡率の改善、有害事象の軽減、中等症における1秒量のピーク値の改善などが認められた⁶⁾。また、LABA/ICS(サルメテロール＋フルチカゾン)と、LABA単独、ICS単独、プラセボの4群(各1,500例)を用いた3年間の大規模臨床試験：TORCH studyでは、1秒量の年次低下、SGRQの年次悪化、増悪の頻度などを改善させることが証明された⁷⁾。また、中等症以上においては、LABA/ICSとLAACの併用が有効なことが報告されている。COPDの3年間の経過を追ったECLIPSE studyでは、重症度にかかわらず、増悪を頻回に起こす群が存在することが報告されており、増悪に遺伝子的素因のあることが示唆される⁸⁾。

3. COPDの併存症

COPDでは認知症・QOL障害などの高次神経機能障害、GERD(胃食道逆流)・消化性潰瘍などの消化器障害、高血圧症・虚血性心疾患などの心血管障害、睡眠障害、体重減少・骨そしょう症・糖尿病などの消耗性障害・代謝性障害が有意に多いと報告されている²⁾。COPDにおけるHRQOLの低下は、1秒量・年齢と独立して有意に死亡率と関連すると報告されている⁹⁾。さらに、GERD症状のある群では、増悪を有する頻度や増

図 5. 中年日本人男性における気流制限の有無と頸動脈内膜肥厚 (IMT) との関係 (文献 12 より引用)
COPDは喫煙とは独立してIMTを増大させる。

悪回数が多く、GERD症状のうち運動不全症候スコアが有意に増悪回数と相関していたと報告されている¹⁰⁾。心血管障害に関しては、「COPDを合併した心不全は、合併しない心不全より死亡率が大きい。」など多くの報告がある¹¹⁾。40歳から60歳の群を対象に、超音波で動脈硬化の指標である頸動脈内膜肥厚 (IMT) を測定した結果、気流制限のある喫煙者群のIMTは、正常非喫煙者群、正常喫煙者群より有意に高値を示したと報告されている (図 5)。この結果より、COPD喫煙とは独立して動脈硬化をもたらす因子であり、持続性炎症による接着分子の放出などが原因と考えられる¹²⁾。COPDでは睡眠呼吸障害 (SDB) が合併する頻度が多く、中等症のCOPDで昼間に血液ガスの異常がなくても、特にREM睡眠時には低酸素血症になっている可能性があり、不眠を訴える患者にはSDBの合併を疑って

図 6. 神経性食思不振症患者群とコントロール患者群における肺内組成の違い (文献 14 より引用)

(肺拡張指数<6.0 ml/gは正常肺を, 6.0-10.2 ml/gは小さな気腫性病変を, >10.2 ml/gは大きな気腫性病変を示す). 神経性食思不振症患者群はコントロール患者群に比べ, 正常肺が少なく, 小さな気腫性病変と大きな気腫性病変が多かった ($p<0.01$).

精査する必要がある。肺気腫の程度と体重の減少とは負の相関があることが報告されている¹³⁾。肺気腫が重症になると, 慢性炎症に伴うTNF- α などの有害な物質の放出や基礎代謝量の増大, 呼吸抵抗の増大による呼吸エネルギーの増大などにより, 体重が減少する可能性がある。また, その逆に栄養不足になると肺の再生が阻害されて肺気腫の進行が促進される可能性がある。その意味で, 神経性拒食症において肺気腫様病変が多いことが注目される (図 6)¹⁴⁾。骨そしょう症も, 肺気腫程度と有意に相関することが報告されており, 栄養不足の他, 屋外活動の減少による活性型ビタミンDの不足, 臥床時間の多いことによる重力刺激の不足などが推定される¹⁵⁾。以上, COPDは全身疾患であり, 一般内科疾患患者にCOPD患者が多く潜んでいることより, 早期発

見・早期治療が大切である。

4. 増悪時の管理

COPDにおける増悪とは, 「病態が日内変動を超えて悪化し, 日常施行していた治療内容を変更せざるを得ない状態」と定義される。増悪の原因の最も多い原因はウィルス・非定型病原体・細菌などによる気道感染症である。増悪の頻度が増加すると予後が悪くなり, 年 3 回以上増悪を起こす群では, 1 年後の生存率は 30% 程度であることが報告されている (図 7)¹⁶⁾。また, 3 年間に増悪を経験した群は, しない群に比較して, 胸部CTにおけるLAA%が有意に増大し, 連続した低吸収領域の大きさの累積頻度から求めたフラクタル次元¹⁷⁾が有意に減少すること, この

図 7. 1 年間の増悪の頻度と生命予後（文献 16 より改変引用）
増悪の頻度が多いほど，生命予後が悪い。

図 8. 増悪の有無（3 年間）による CT 指標の変化量の比較（文献 18 より引用）
増悪のあった群は LAA% の変化量が有意に高く，D 値（フラクタル次元）の変化量が有意に低かった。
シミュレーションにより，増悪すると肺の不可逆的な破壊の進行により肺気腫が悪化することが示唆された。

結果は増悪により肺胞の不可逆的な破壊が生じて肺気腫が進行することによって説明できることが報告されている（図 8）¹⁸⁾。これらの報告は，気管支拡張薬などの投与によって増悪を予防することと共に，増悪が起こった時に重症化させないで治療することの重要性を示唆している。COPD における増悪治療の基本は，“ABC”アプローチである（antibiotics, bronchodilators, cor-

ticosteroids）。感染の徴候があれば抗菌剤，心不全の兆候があれば利尿剤の投与を開始する。さらに，日常使用している気管支拡張薬を増量する。呼吸困難の増悪に対する第 1 選択薬は短時間作用性β2 刺激薬の吸入である。また増悪時には全身ステロイド薬の投与が有効である。ステロイド全身投与は回復までの時間を短縮し，治療の失敗率を減らすことが報告されている¹⁹⁾。経

口の場合、40 mgのプレドニゾロンを10~14日間投与。数日間に非改善もしくはさらに悪化するようであれば入院管理を検討する。

おわりに

COPDの治療管理においては、以下の3点に留意していただきたい。

1) 安定期の管理においては、1秒量の低下、呼吸困難感、増悪の頻度など、総合的な重症度に従って治療法を選択する。

2) COPDには併存症が多く、「COPDは全身疾患である」ことに留意する。

3) 増悪は生命予後の悪化につながるので、増悪の予防や早期治療が重要である。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：三嶋理晃：講演料(グラクソ・スミスクライン、日本ベーリンガーインゲルハイム)、寄付金(グラクソ・スミスクライン、日本ベーリンガーインゲルハイム)

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診断と治療のためのガイドライン。メディカルレビュー社、東京。
- 2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-2006：National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health, Nov. 2006.
- 3) Haruna A, et al：CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 138 (3)：635-640, 2010.
- 4) Nichil KL, et al：The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 331：778-784, 1994.
- 5) Jackson LA, et al：Effectiveness of pneumococcal vaccine in older adults. *N Engl J Med* 348：1747-1755, 2003.
- 6) Tashikin DP, et al：A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 348：1747-1755, 2003.
- 7) Calverley PM, et al TORCH investigators：Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease.
- 8) Hurst JR, et al：Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 363：1128-1138, 2010.
- 9) Hajiro T, et al：Comparison of discriminative properties among disease specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157：785-790, 1998.
- 10) Terada K, et al：Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Thorax* 63 (11)：951-955, 2009.
- 11) Berger JS, et al：Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 94：649-651, 2004.
- 12) Iwamoto H, et al：Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 179：35-40, 2009.
- 13) Ogawa E, et al：Body mass index in male patients with COPD：Correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax* 64 (1)：20-25, 2009.
- 14) Coxon HO, et al：Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med* 170：748-752, 2004.
- 15) Ohara T, et al：Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 1244-1249, 2008.
- 16) Soler-Cataluna JJ, et al：Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60 (11)：925-931, 2005.
- 17) Mishima M, et al：Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (16)：8829-8834, 1999.
- 18) Tanabe N, et al：Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 183 (12)：1653-1659, 2011.
- 19) Aaron SD, et al：Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 348：2618-2625, 2003.