トピックス

I. 概念

4. COPDとの鑑別と併存

棚野 吉弘 浅井 一久 平田 一人

要 旨

気管支喘息とCOPDの鑑別に有用なものとして、臨床症状・喫煙歴・肺機能検査(肺拡散能や肺過膨張所見)や喀痰検査・呼気中nitric oxide (NO) 測定・胸部高分解能CTによるlow attenuation area (LAA) の存在などがあるがその鑑別は容易ではない。COPDの併存は、高齢者喘息の20~30%程度にみられ、喘息の難治化要因として重要である。治療の基本として禁煙が有効であり、薬物療法では吸入ステロイド薬と長時間作用性気管支拡張薬の併用が有用である。

〔日内会誌 102: 1352~1358, 2013〕

Key words COPD, 気管支喘息, 高齢者喘息

はじめに

本邦では人口の急激な高齢化などにより、高齢者喘息や慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)が増加しつつあり、喘息・COPD共に約500万人の患者数が推定されている。安定期の両疾患はいずれも気道炎症を基本とするが、炎症の性質が異なり、薬物に対する反応性の違いなどからも異なる疾患と考えられ、ガイドラインでも両疾患を明確に区別している^{1,2)}。しかし両疾患の臨床症状には類似点も多く、特に高齢者喘息の場合は両者が合併していると考えられる症例も少なくない。また難治性喘息の1つの寄与因子にCOPDが報告

されており、喘息の難治化要因としてCOPDの合併も考え、治療戦略に反映させる必要もある。そのため2009年6月に本邦の「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」が発表され、喘息を合併したCOPDの治療も新たに追加された²⁾。2012年に発表された「喘息予防・管理ガイドライン2012」においても高齢者喘息にCOPDがオーバーラップした患者の呼吸機能低下が早く予後が悪いことから早期の治療介入を推奨している¹⁾。

一般的にCOPDと喘息の合併例は、中高齢発症の喘息患者で喫煙歴のある場合が多く、COPDと考えられる症例で喘息因子を有する場合も含まれ、両者の鑑別は難しいことが多い。

またCOPD合併高齢者喘息の場合には、高齢者

大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器病態制御内科学

Bronchial Asthma: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: I. Basic Knowledge; 4. Differentiation and coexistence with COPD.

Yoshihiro Tochino, Kazuhisa Asai and Kazuto Hirata: Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Japan.

喘息と喫煙者喘息が重複することが多い。高齢者喘息の特徴として、加齢や喫煙、気道リモデリングなどによる末梢気道病変を中心とする呼吸機能の低下や急激な経年的な気流閉塞の低下が起こる。また非アトピー型喘息の割合が増加し、心循環器疾患・消化器疾患・代謝性疾患などの他疾患の合併も増加する。さらに免疫力の低下や誤飲などによる易感染性が増加し、QOL (quality of life) の低下もみられ、薬物治療に対するアドヒアランスも低下する。

一方、喫煙者喘息患者では非喫煙者喘息患者に比し喘息症状がより重症で入院率も高く経年的な一秒量の急激な低下がみられる。さらに喫煙者喘息では、吸入ステロイド薬や経口ステロイド薬に対する治療効果が減弱することも示されている。

本稿では気管支喘息とCOPDの鑑別、そして高齢者喘息における併存疾患としてよくみられるCOPDの影響とその治療・管理の実際について述べる。

1. COPDと気管支喘息の診断基準とその鑑別

気管支喘息の診断については、アレルギー学会から成人喘息での診断の目安である①発作性の呼吸困難、喘鳴、胸苦しさ、咳（夜間、朝方に出現しやすい）の反復②可逆性の気流制限③気道過敏性の亢進④アトピー素因の存在⑤気道炎症の存在⑥鑑別疾患の除外が示されている¹⁾。一方COPDの診断基準では気管支拡張薬吸入後の一秒率が70%未満であることが条件となるが、これらの基準値は高齢者では過大評価する可能性もあり、また肺活量が低下する最重症例では過小評価する可能性もあることから%一秒量も考慮する必要がある²⁾。

しかし、50歳以上の気管支喘息患者で労作時呼吸困難・咳・痰を主訴にする症例で、10 pack

years以上の喫煙歴がある場合には常にCOPDの存在や合併を考える必要がある。逆にCOPD患者で喘息の既往やアトピー素因の存在や夜間から朝方にかけての発作性の喘鳴・咳・息切れがある場合常に喘息の存在や合併を考える必要がある。このように、両疾患が併存している病態は臨床的に経験することが多く、COPD合併喘息としてその特徴を理解することは重要である。

COPD合併高齢者喘息の診断に関しては、表1に示すように臨床症状・病歴・肺機能検査（肺拡散能や肺過膨張所見）や喀痰検査、呼気NO (nitric oxide)測定、HRCT (high-resolution computed tomography)によるLAA (low attenuation area) の存在などが有用である。

鑑別として、特に高齢者では心不全などの心循環器疾患・間質性肺疾患・副鼻腔気管支症候群・気管支拡張症・肺癌・肺結核などの呼吸器感染症などの呼吸器疾患ばかりでなく貧血・肥満・睡眠時無呼吸症候群・逆流性食道炎なども考慮する必要がある。問診や診察所見に加えて胸部X線・胸部CT・心電図・心エコー・血中BNP (brain natriuretic peptide) 値・喀痰検査（細胞診・結核菌）などが有用である。

2. 高齢者喘息におけるCOPDの頻度

2003年の永井らの報告では、喘息患者の37%に気腫病変が認められると報告している。2005年の厚生労働省「気管支喘息の有病率・罹患率およびQOLに関する全年齢階級別全国調査」で40歳以上の14,096例の成人喘息患者のうち65歳以上の高齢者喘息で24.7%がCOPD合併喘息であり、2007年度研究報告概要版では、高齢者喘息におけるCOPDの合併は28%前後と報告されている。2008年に行われたインターネットによる高齢者喘息の実態調査では、65歳以上の高齢者喘息の48.4%にCOPD（肺気腫・慢性気管支炎）が併存していると報告されている³⁾。

トピックス

表 1. 喘息・COPD・COPD合併喘息の特徴

	喘息	COPD合併喘息	COPD
労作時呼吸困難	±	+~++	+~++
夜間から早朝の息切れ・喘鳴・咳	+~++	+~++	±
喘息の既往	-~+	-~+	-
アトピー疾患の既往	-~++	-~+	-~+
喫煙歴 (≥10 pack・年)	-~+	(-) ~++	(-) ~++
肺機能：末梢気道病変の存在	+	+	+
肺拡散能 (DLco, Kco↓)	-	-~++	-~++
肺過膨張 (静的・動的)	-	-~++	-~++
気道炎症：喀痰・好酸球	++	+	±~(+) (増悪時)
：好中球	±~+	+	++
呼気NO↑	++	+	±
気道過敏性	+~++	+	±
β ₂ 刺激薬の気管支拡張効果	+	±~+	±
抗コリン薬の気管支拡張効果	±	+	+
ステロイド薬の反応性	++	±~+	-~±
高分解胸部CT (LAAの存在)	-	-~++	-~++

我々の検討でも 65 歳以上の高齢者喘息 109 例における COPD の合併は 33 例 (30%) で、逆に COPD 症例 188 例の喘息合併は 43 例 (22.8%) であった。

以上のことから高齢者喘息における COPD の頻度は、最低でも高齢者喘息の 20~30% 程度であると考えられる。

3. COPD 合併高齢者喘息の特徴

当教室に外来通院中の 65 歳以上の高齢者喘息において COPD 合併例 (33 例) の特徴を検討すると、非合併例 (76 例) に比し男性が多く、喫煙歴があり Brinkmann Index は約 800 と有意に高かった (886.7 vs 91.5 : $p<0.01$)。気道閉塞は一秒率 (%) で有意に低く (55.5 vs 63.8 : $p<0.01$)、末梢気道を closing capacity (%CC/TLC) で評価すると有意に末梢気道病変がより進行していた (52.9 vs 49.2 : $p=0.02$)。また肺拡散能 (%DLco) は有意に低下 (100.2 vs 140.8 : $p<0.01$) し、DLco/VA についてはより著明な低下を示した (3.67 vs 5.13 : $p<0.01$) (図 1)。しかし気道過敏性閾値

や末梢血中好酸球比率、総 IgE 値に関しては有意な差を認めなかった。

65 歳前後非可逆性の気道閉塞を示す喘息患者と COPD 患者を比較した Fabbri らの報告では、喘息患者に比し COPD 患者では、喫煙歴が多く、肺拡散能 (DLco) が低く、薬剤に対する反応として β₂ 刺激薬と吸入ステロイド薬に対する反応性が低下していることが示されている⁴⁾。

COPD 合併高齢者喘息の特徴を表 2 に示す。① COPD では労作時の息切れが主症状であるのに対し、喘息では喘息の既往やアトピー素因の存在発作性の息切れや喘鳴が夜間~朝方にかけてみられる。② COPD では大部分の症例で喫煙歴がある。③ 肺野領域の障害の指標でもある肺拡散能 (DLco や DLco/VA) は、喘息では正常であるが、気腫化の進んだ COPD では低下する。また過換気や運動時にみられる動的肺過膨張は喘息ではあまり見られないが、COPD では軽症例から認められる。④ 気道炎症の評価では、高齢者喘息でも誘発喀痰などで好酸球性気道炎症がみられるのに対し COPD では好中球性気道炎症が認められる。しかし両疾患の増悪期には違いがなくなっ

図 1. 高齢者喘息におけるCOPD合併症例の特徴

表 2. COPD合併喘息の診断

①病状	労作時息切れや慢性の咳・痰 (COPD) 夜間～朝方に起こる発作性の咳、喘鳴、息切れ (喘息)
②病歴	中高齢者、喫煙歴 (≥10pack・年) (COPD) 喘息の既往、アトピー素因 (喘息)
③肺機能検査	末梢気道病変 (喘息・COPD) 肺拡散能の低下、肺過膨張 (静的・動的) (COPD)
④喀痰検査 (誘発喀痰)	好中球性気道炎症 (COPD) 好酸球性気道炎症 (喘息)
⑤呼気NO測定	高値 (喘息)
⑥気道過敏性検査	亢進 (喘息≥COPD)
⑦薬剤に対する反応性	気管支拡張薬 (喘息・COPD) ステロイド薬 (喘息)
⑧HRCT	LAA (COPD)

てくる。また⑤呼気のNO濃度はステロイド治療を受けていない高齢者喘息では上昇するが、安定期COPDでは健常人とほぼ同程度である。⑥気道過敏性は両疾患で質的に異なるが両疾患の鑑別は困難なことも多い。⑦気管支拡張薬吸入後

の一秒率は喘息ではさまざまであるが、COPDの診断のためには70%未満が必須となる。また一般的にβ₂刺激薬に対する反応は喘息でよく、抗コリン薬に対する反応はCOPDでよいが、最近両薬剤を通常量の2倍程度使用するとCOPDでも可

トピックス

逆性が認められることも多いとの報告もみられる。一般的に通常量の β_2 刺激薬や吸入ステロイドに対する反応性はCOPDに比し喘息で良い。⑧高分解能CT (HRCT) にて気腫性病変 (LAA) の存在はCOPDで認められるが喘息患者では認めない。これらのことからCOPD合併高齢者喘息では以上の喘息とCOPDの特徴を併せ持つと考えられる。

4. COPD合併高齢者喘息の治療

まず喫煙者では、禁煙が最も効果的である。禁煙により喘鳴・咳・痰・息切れなどの自覚症状や疾患の重症度やQOLなどが改善することが示されている。また病理学的にも気道炎症が改善し生理学的にも気道閉塞が改善し急激なFEV1の経年的低下も予防できる。さらに喫煙により低下している吸入ステロイド薬に対する反応性も改善し、亢進していたテオフィリンのクリアランスが改善することも期待できる⁵⁾。

喘息を合併したCOPDでは、非合併例に比し呼吸機能の経年低下速度が有意に速いことも示され、COPDの重症度あるいは気流閉塞の程度により規定された病期にかかわらず、吸入ステロイド薬を使用することが本邦のCOPDガイドラインでも推奨されている (図2)⁶⁾。

薬物療法の基本は吸入ステロイド薬と抗コリン薬を中心とする長時間作用性気管支拡張薬の併用である⁷⁾ (図3)。気管支喘息治療の基本薬である吸入ステロイド薬の効果は高齢者喘息でも同様であることが示されている。吸入ステロイド薬にはエア型とパウダー型があり、一般的にエア型はパウダー型に比し粒子径が小さく末梢気道により到達しやすい可能性が指摘されている。COPD合併高齢者喘息ではどのタイプの吸入ステロイド薬を選択するかが問題となるが、COPD合併高齢者喘息では末梢気道病変が多いことからエア型である代替フロンガス (HFA) を

図2. 喘息の合併による呼吸機能の経年的変化

基剤にしたジプロピオン酸ベクロメサゾン (HFA-BDP) やシクレソニド (HFA-CIC) が有効であるとの報告がある⁸⁾。一方パウダー型でも肺機能の低下した重症COPDでも吸気速度を十分に維持できるとの報告もあり、実際にGOAL研究のサブ解析やTOUCH研究でもフルチカゾンとサルメテロールの配合薬は、高齢者喘息でもCOPDでも有用であることが示されている。このようにCOPD合併高齢者喘息で問題になる吸入手技や吸入方法やアドヒアランスからそれぞれの患者により吸入しやすく効果的な薬剤を選択する必要がある。

長時間作用性気管支拡張薬には、吸入抗コリン薬 (チオトロピウム, グリコピロニウム), β_2 刺激薬 (長時間作用性: 吸入としてサルメテロール・フォルモテロール・インダカテロール, 貼付型としてツロブテロールテープ), 経口のテオフィリン薬があり、自覚症状や作用と副作用に留意して単剤もしくは多剤併用がおこなわれる。それぞれの薬剤の作用機序は異なるが、自覚症状・運動能力・QOLの改善効果ばかりでなく増悪の予防効果も示されている。

喘息には適応がないがCOPDの基本薬である長時間作用性抗コリン薬は、とくに労作時や体動

図3. COPD合併喘息における吸入ステロイド薬と気管支拡張薬の治療上の位置づけ

時の呼吸困難を自覚する症例により効果的であり、吸入ステロイド薬と長時間作用性 β_2 刺激薬で治療中の高齢者喘息ではチオトロピウムの追加により、肺機能の改善ばかりでなくQOLの改善効果も認められた⁹⁾。また吸入がうまくできない症例など高齢者では、ツロブテロールテープも効果的で、アドヒアランスもよくQOLの改善効果に優れている。高齢者の場合でも β_2 受容体のダウンレギュレーションが起こる可能性があるが、吸入ステロイド薬は受容体数の減少を抑制する作用もあるので、吸入ステロイド薬と長時間作用性 β_2 刺激薬の併用が有効で、配合剤を使えばシンプルに治療ができ、患者のコンプライアンスやアドヒアランスが高まることも期待できる。テオフィリン薬は他疾患の合併の多い症例では特に血中濃度の測定が必要になるが、今後少量テオフィリン（血中濃度 $5\mu\text{g/ml}$ 前後）では抗炎症効果も期待されている。また喫煙者喘息ではロイコトリエンの産生亢進があり、抗ロイコトリエン薬が喫煙者喘息では吸入ステロイド薬より効果的であるとの報告もあり¹⁰⁾今後の検討課題である。

またCOPD合併高齢者喘息では、労作時呼吸困難感などの自覚症状のため日常活動の低下が見られ、デコンデショニング（心循環器系や骨格筋などの機能低下）によりさらに運動不足とな

り、自覚症状が悪化するという悪循環を生じる。この問題を解決するためには、運動療法を中心とする呼吸器リハビリテーションが必要になり、呼吸方法の指導や定期的な薬物療法に加え運動前の短時間作用性 β_2 刺激薬のアシストユーズも効果的である。

以上のように、作用と副作用に注意しながら、吸入ステロイド薬と長時間作用性気管支拡張薬をしっかりとベース薬として使用し、他の薬剤を症状や重症度に伴い積極的に上乗せしていく薬物療法と呼吸器リハビリテーションによる早期治療介入の有用性が明らかになってきている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：榊野吉弘：研究費・助成金（日本ベーリンガーインゲルハイム）、浅井一久：研究費・助成金（グラクソ・スミスクライン）、平田一人：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、ノバルティスファーマ）、寄付金（アステラス製薬、アストラゼネカ、グラクソ・スミスクライン、中外製薬、帝人在宅医療、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノバルティスファーマ）

文 献

- 1) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会：喘息予防・管理ガイドライン2012. 協和企画, 2012.
- 2) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第3版作成委員会編：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. メディカルレビュー, 2009.
- 3) 足立 満, 他：本邦における高齢者喘息の現況と課題.

トピックス

- アレルギー・免疫 16 (2) : 110-121, 2009.
- 4) Fabbri LM, et al : Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167 (3) : 418-424, 2003.
 - 5) Thomson NC : Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 24 (5) : 822-833, 2004.
 - 6) Silva GE, et al : Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 126 (1) : 59-65, 2004.
 - 7) 平田一人 : 難治性喘息をめぐって, The 28th ROKKO CONFERENCE. ライフサイエンス出版, 2009, 121-126.
 - 8) Leach CL, et al : Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone : a cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 122 (2) : 510-516, 2002.
 - 9) 平田一人 : 気管支喘息における吸入療法 気管支喘息における抗コリン薬の意義. *日本呼吸管理学会誌* 15(4) : 605-611, 2006.
 - 10) Lazarus SC, et al : Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 175 (8) : 783-790, 2007.
-