トピックス >>> Ⅲ. COPD 病態・治療

1 2 3 4 5 6

COPDの予後

要 旨

我が国のCOPDの死亡数は増加の一途をたどっているが、高齢化の影響が大きい。生命予後を左右する因子として、気流閉塞の程度、身体活動性、気腫病変の程度、増悪の頻度などが挙げられる。また、循環器疾患、糖尿病、骨粗しょう症などの併存症の存在も予後因子として重要である。予後を改善する治療法として、ワクチン、気管支拡張薬などの薬物療法、在宅酸素療法、非侵襲的陽圧換気、肺移植、包括的リハビリテーションなどが挙げられる。

〔日内会誌 104：1115～1121，2015〕

Key words 身体活動性，増悪，全身併存症，薬物療法，在宅酸素療法

三嶋 理晃

はじめに

欧米の調査では、COPD（chronic obstructive pulmonary disease，慢性閉塞性肺疾患）患者の死亡率はI期（軽度の気流閉塞）では対象者の1.2倍，II期（中等度の気流閉塞）で1.6倍，III期（高度の気流閉塞）では2.7倍と病期の進行とともに増加することが報告されている。2003年の時点では、欧米での低酸素血症のないCOPDの3年間の死亡率は23%と推定されている。我が国において、COPDによる死亡者数は1995年以降増加の傾向にある。しかし、これはCOPD患者の高齢化を強く反映しているもので、年齢で補正した死亡率（年齢調整死亡率）は近年むしろ低下傾向にある。世界的にもそのような報告が多い。これは、薬物治療を中心とした長期の治療管理の発展が重要な役割を果たしていると考えられる。ここでは、日本におけるエビデンスを

多く取り入れた日本呼吸器学会編纂：「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4版」（2013年上梓）¹⁾を基調として、「COPDの予後因子」，「治療と予後の関連」についてまとめた。

1. COPDの予後因子

1) 性差・喫煙習慣

性差に関しては、女性の方が男性よりも1秒量の低下速度が大きく、生命予後が悪い可能性が指摘されている²⁾。喫煙との関係に関しては、喫煙指数の高いほど生命予後が不良であるという報告がある。

2) 呼吸機能

先にも述べたが、気流閉塞が強いほど生命予

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

Improvement of Awareness and Diagnosis for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) by General Physician. Topics : III. Pathogenesis and Treatment of COPD ; 6. Prognosis of COPD.

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

後は不良である。我が国の調査成績では、5年生存率は、I期で90%，II期で80%，III期で60%である³⁾。1秒率以外の予後予測の呼吸機能指標として、吸気容量（inspiratory capacity：IC）と全肺気量（total lung capacity：TLC）との比、IC/TLCが注目されている⁴⁾。閉塞性換気障害が重篤になると、呼気終末時肺気量位の増加（エアトラッピング）が生じてICが低下し、同時に肺の過膨張によりTLCが増大する。したがって、IC/TLCの低下は、COPDの重症度を反映し、予後因子としては重要なものである（図1）。

3) 気道過敏性・気道可逆性

COPDに気管支喘息が合併すると1秒量の経年低下が加速されることは多くの報告がある。しかし、気道可逆性が1秒量の低下速度や生命予後に影響するか否かに関しては明らかではない。一方、気道過敏性は、1秒量の低下速度を促進し、生命予後を悪化させるという報告がある。

4) 血液ガス異常

動脈血酸素分圧や混合静脈酸素分圧の低下は

図1 肺過膨張の程度をIC/TLC（吸気容量/全肺気量）の値で評価したときの予後との関係（文献4より改変引用）

肺過膨張の程度が大きい（IC/TLC値が小さい）群では、有意に累積生存率が低かった。

予後不良因子である。高二酸化炭素血症に関しては、肺高血圧の合併頻度が高く、予後不良であるといわれている。しかし、我が国の在宅酸素療法施行中の患者では、高二酸化炭素血症と予後との関連性は認められていない。

5) 運動耐容能と身体活動性

最大酸素摂取量や6分間歩行距離の低下などは予後不良因子である。しかし、これらの運動耐容能よりも、加速度計を搭載した機器による身体活動性のモニタリングの方が、予後に関連性の高いことが報告されている（図2）⁵⁾。

6) 肺気腫病変

肺気腫病変はCOPDの予後に密接な関係を持っている。肺気腫の程度はX線CTでの低吸収領域（low attenuation area：LAA）の全肺野に対する面積比（LAA%）で評価される。Harunaらは、251人のCOPD患者を平均8年間追跡調査した⁶⁾。単相関では年齢、1秒量、BMI（body mass index）、LAA%の4つが予後規定因子とされたが、多変量解析の結果、年齢とLAA%のみが予後規定因子として残った。このことは、肺気腫病変の程度は体重や1秒量を凌駕する生命予後

図2 身体活動性と予後との関連（文献5より改変引用）
身体活動性がActive、Sedentary（座りがち）、Very Inactive（極めて不活発）の順に累積生存率が悪くなる。

因子であることを示している。図3にLAA%の低い群（A）と高い群（B）の累積生存曲線を示すが、肺気腫優位のB群の予後が悪いことが示されている。

7) 増悪

増悪を繰り返す患者は予後不良である。Solar-Catalunaらは、増悪の頻度が強くなるにしたがって予後は不良になり、年間3回以上の増悪を経験した群では、5年生存率が30%程度であると報告している⁷⁾（図4）。これに関して、酸

図3 LAA%（X線CTにおける低吸収領域の肺野全体に対する面積比）の程度と予後との関連（文献6より改変引用）

LAA%が高値の群が、低値の群に比較して累積生存率が悪かった。

図4 増悪頻度と累積生存率との関係（文献7より改変引用）
年間の増悪頻度が多いほど、累積生存率が低い。

塩基平衡障害、不整脈の程度などが予後に影響するとされている。また、Tanabeらは、増悪を起こすと、不可逆的な肺の破壊が生じて肺気腫が進行する可能性を指摘している⁸⁾。

8) 全身併存症・肺合併症

心・血管疾患や高血圧症、糖尿病、不安や抑うつ、低栄養、骨そしょう症などの全身併存症、肺癌、肺高血圧などの肺合併症は予後不良因子である。肺気腫病変が生命予後因子として重要であるのは、肺気腫病変が併存症の頻度を上昇させることに起因する可能性がある。Ogawaらは、肺気腫病変の程度と体重減少とは負の相関があることを報告している⁹⁾。慢性炎症によりTNF- α など有害なサイトカインが分泌され体力が消耗する点など、気腫が進行すれば体重が減少する機序が考えられるが、逆に低栄養が気腫病変を促進する可能性もある。Oharaらは、胸部CTで胸椎の骨塩量（bone mineral density：BMD）を測定し、LAA%の高い症例は椎体が粗である傾向があることを示した¹⁰⁾。

また、喫煙指数以外の多くのリスクファクターはBMDと有意に相関したが、多変量解析の結果、BMIとLAA%の2つが独立した寄与因子であることがわかった。すなわち、肺気腫病変は

図5 BODE indexを用いたときのCOPD生命予後の評価 (文献11より改変引用)
1秒量単独 (図4B) よりも、4指標の組み合わせ (図4A) の方が生命予後をよりよく予測できる。

体重減少とは独立した形で骨粗鬆症の原因となり得ることが示唆された。

9) 多因子による予後評価

複数の予後因子を統合したスコアが生存率の予測に有用であると考えられる。BMI (body mass index), 気流閉塞 (airflow obstruction), 呼吸困難指数 (dyspnea index), 運動耐容能 (6MWD) を組み合わせたBODE indexが予後の判定に用いられている。各指標の程度によって得点を与え、その合計点で4群に分けたものである。1秒量単独よりも4指標の組み合わせの方

が生命予後をよりよく推定できる (図5)¹¹⁾。近年、簡便な方法も提案されているが¹²⁾、例えばBMIの閾値が日本人の実情と整合性がないという欠点もあり、日本に適合した評価指標が作成されることが望まれる。

2. 治療と予後の関連

1) 禁煙

禁煙により、1秒量の低下速度が減少し、生命予後が改善するというデータがある¹³⁾。あら

図6 在宅酸素療法の生命予後への効果（文献17より改変引用）
1日15時間在宅酸素療法を行うと、酸素日投与群に比較して累積生存率は改善される。

ゆる機会に禁煙の状況を尋ね、全ての喫煙者に禁煙指導を行うべきである。喫煙習慣の本質はニコチン依存症という薬物依存症である。喫煙治療は医療関係者のアドバイスを含めた行動療法と薬物療法を併せて行うことが禁煙の達成につながる。

2) ワクチン

インフルエンザワクチンの接種によって急性増悪の頻度が減少し、増悪してもその程度が軽減されることが証明されている¹⁴⁾。肺炎球菌ワクチンは高齢者の肺炎発症を減らし、65歳未満においても%1秒量が40%未満のCOPD患者の肺炎を減少させる。エビデンスは明確ではないが、COPDの予後改善に寄与することが期待される。

3) 気管支拡張薬

21世紀になって、気管支拡張薬が生命予後を改善させるエビデンスが出始めた。それまでは、COPDの予後を改善するのは在宅酸素療法しかないといわれていたので、これは画期的なこ

とであった。長時間作用性 β 2刺激薬(long acting β 2 agonist：LABA)/吸入ステロイド薬(inhaled corticosteroid：ICS)：大規模無作為化コントロール試験では、LABA(サルメテロール100 μ g/日)/ICS(フルチカゾン1,000 μ g/日)配合薬の吸入によりプラセボ群に比較して死亡率が17.5%低下した($p=0.052$)¹⁵⁾。

4) 長期作用性抗コリン薬 (long acting anticholinergics：LAMA)

LAMA(チオトロピウム)を用いた大規模無作為化コントロール試験では、プラセボ群に比較して有意差をもって4年間の死亡率を13%低下させた¹⁶⁾。

5) 在宅酸素療法 (LTOT (long term oxygen therapy)/HOT (home oxygen therapy))

慢性呼吸不全の患者に対して、在宅酸素療法は、安静時に呼吸不全を呈するCOPD患者の予後を改善することが証明されている。特に、1日15時間以上の酸素吸入が有効である¹⁷⁾(図6)。しかし、比較的軽症の安静時低酸素血症を呈す

る患者や、労作時のみに低酸素血症を呈する患者の予後への影響はいまだ明らかではなく、今後の課題である。

6) 換気補助

安定期の最重度COPDで高二酸化炭素血症を呈するCOPD患者に対する非侵襲的陽圧換気療法（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV）は、予後を改善する。また、COPDの増悪時には、入院期間の短縮や挿管率の低下に伴って、死亡率の改善が報告されている¹⁸⁾。閉塞性睡眠時無呼吸症候群を合併したCOPD患者に対しては、持続陽圧呼吸療法（continuous positive airway pressure：CPAP）が生存率を改善する。

7) 外科療法

肺容量減少術（lung volume reduction surgery：LVRS）に関しては、気腫病変が上葉に偏在しており、運動能力の低い患者では、LVRS治療の方が内科的治療よりも予後が良好であるとの報告がある。肺移植は、世界的にみると5年生存率が50%程度であり、他臓器の移植に比べて術後生存率が高いとはいえない。しかし、我が国の移植成績は良好で、生体肺移植、脳死肺移植共に、5年生存率は70%を超えている¹⁹⁾。

8) その他

呼吸リハビリテーションは、ADL（activities

of daily living）やQOL（quality of life）の改善に関して多くの報告はあるが、生命予後を改善させるというエビデンスはまだ不十分である。綿密な呼吸リハビリテーションプログラムを作成している我が国でこそ、今後、大規模臨床研究で予後改善のエビデンスの確立が望まれる。心疾患を有する場合、COPDが併存する患者に対しても β 2遮断薬は、生命予後を改善させるという報告がある。無作為化コントロール試験の結果はないが、慎重な投与のもとに行えば良好な結果が得られると考える。

おわりに

日本呼吸学会COPDガイドライン第4版では、COPDの管理目標として、次の6項目が設定されている。①症状およびQOLの改善、②運動耐容能と身体活動性の向上および維持、③増悪の予防、④疾患の進行抑制、⑤全身併存症および肺合併症の予防と治療、⑥生命予後の改善。その中で、生命予後の改善が最も厳しい目標である。今回まとめたように、生命予後を規定する因子はたくさんあるが、すでに予後を改善する治療法が多く生まれつつある。今後もCOPDの克服を目指して、病態の理解、治療法の開発の一層の進展が望まれる。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：三嶋理晃；研究費・助成金（大塚製薬，第一三共），寄附金（日本ペ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4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4版. 日本呼吸器学会, 東京, 2013.
- 2) Miyamoto K, et al : Gender effect on prognosis of patients receiving long-term home oxygen therapy. The Respiratory Failure Research Group in Japan. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 972-976, 1995.
- 3) Oga T, et al : Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease : role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 167 : 544-549, 2003.
- 4) Casanova C, et al : Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 171 : 591-517, 2005.
- 5) Waschki B, et al : Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD : a prospective cohort study. *Chest* 140 : 331-342, 2011.
- 6) Haruna A, et al : CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 138 : 635-640, 2010.
- 7) Solar-Cataluña JJ, et al : Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60 : 925-931, 2005.
- 8) Tanabe N, et al : Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 183 : 1653-1659, 2011.
- 9) Ogawa E, et al : Body mass index in male patients with COPD : correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax* 64 : 20-25, 2009.
- 10) Ohara T, et al : Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 134 : 1244-1249, 2008.
- 11) Celli BR, et al : The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350 : 1005-1012, 2004.
- 12) Puhan MA, et al : Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease : the updated BODE index. *Lancet* 374 : 704-711, 2009.
- 13) Anthoniesen NR, et al : Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 272 : 1497-1505, 1994.
- 14) Nichol KL, et al : Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 357 : 1373-1381, 2007.
- 15) Calverley PM, et al : Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 356 : 775-789, 2007.
- 16) Tashkin DP, et al : A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 359 : 1543-1554, 2008.
- 17) Medical Research Council Working Party : Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1 : 681-686, 1981.
- 18) Bott J, et al : Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 341 : 1555-1557, 1993.
- 19) 南 正人, 他 : びまん性肺疾患と肺移植の適応. *総合臨床* 60 : 2419-2424, 2011.