内科医からみた先制医療

全身疾患としてのCOPD：
早期介入による併存症予防

一ノ瀬 正和

Key words 労作時息切れ，身体活動性，閉塞性障害，肺過膨張

はじめに

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease：COPD)は喫煙を主たる原因とする疾患で，従来慢性気管支炎や肺気腫と呼ばれた疾患の総称である．病態論的には中枢気道の分泌腺(粘膜下腺)肥大・過形成に加え，末梢気道の炎症や壁の線維化が重要で，好中球などの炎症細胞や線維芽細胞の浸潤・活性化がこの細気管枝領域の病変進展に関与すると考えられる．

COPDは高齢者で喫煙者の疾患であることから，心血管病変，糖尿病，骨粗鬆症などの併存症を持つ場合が多い．近年，COPDとこういった他疾患を包括的にとらえる考え方，すなわちCOPDを全身疾患とする見方がある．COPDの肺局所の炎症が血行を介し全身に及び，併存症の発症・悪化の促進因子となる可能性である．さらに，COPD患者は労作時息切れから活動性が低

下するが，この活動性低下が他疾患の進行を速める．さらには，老化の表現形としてCOPDや併存症があるとする見方などもある．今回は，COPDに対する先制医療および早期診断，加療の意義について述べる．

1. 病因からみたCOPDへの先制医療

タバコ煙やバイオマス燃料の煙などの他の有害粒子吸入は通常，肺に軽度の炎症を誘発するが，COPDを発症する患者では炎症反応が慢性的に増強され，肺末梢気道の狭小化，胞壁の破壊，過分泌に至ると考えられる(図1)¹⁾．COPD患者で炎症反応の増強が起こる理由として，マトリックスメタロプロテアーゼ過剰産生や抗酸化酵素産生低下に関連する遺伝子とCOPD発症の関連性も報告されており，こういった遺伝子の検索によるCOPDハイリスク群では特に禁煙を推奨し，有害粒子暴露に関連する職場を避ける

東北大学大学院呼吸器内科

112th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine：Panel Discussion：Preemptive strategies in internal medicine；3. COPD as a systemic disease：comorbidities prevention by early intervention to COPD.

Masakazu Ichinose：Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.

本講演は，平成27年4月10日(金)京都市・みやこめっせ(京都市勧業館)にて行われた。

図1 COPDの炎症と形態変化 (文献1より改変引用)

TLRs : toll-like receptors, Th1 : T helper 1, Th17 : T helper 17, CTL : cytotoxic T lymphocyte

ことはCOPDの先制医療になると思われる。COPD患者でテロメアの短縮や肺組織での老化マーカーの上昇があることから、老化の加速がCOPD発症に関与するとも考えられ、老化のバイオマーカー探索もCOPDハイリスク群の検出およびCOPD先制医療に有用であろう。

その他のCOPD発症危険因子として母親の喫煙が挙げられる²⁾。母親の喫煙が子宮環境に影響し、子供の肺の低発育をもたらす(図2)。肺の低発育はより早期に閉塞性障害を生じやすく、COPDの危険因子である。よって、禁煙の推

進は本人のみならず、次世代のCOPD発症予防の意味からも重要である。また、小児喘息罹患は肺の低発育を来すことから、喘息に対する発症予防および早期管理もCOPDの先制医療といえる。

2. COPDと併存疾患：COPD診断・治療は併存疾患の先制医療

COPD患者は高齢者で喫煙者の疾患であることから、心血管病変、糖尿病、骨粗鬆症などの

図2 肺の発育とCOPD発症リスク (文献2より引用)
 母親の喫煙による肺の低発育がCOPDの危険因子であることがわかる。FEV₁：一秒量。

図3 COPDの全身性炎症とその影響 (文献3より引用)
 COPDでは血中のTNF- α やIL-6などの炎症性メディエーターやCRPの増加といった全身性炎症を反映した所見が認められる。全身性炎症は栄養障害、骨粗鬆症、骨格筋機能障害、心・血管疾患のリスクと関連している可能性がある。

併存症をもつ場合が多いことは先に述べた。近年、COPDとこういった他疾患を包括的にとらえる考え方、すなわちCOPDを全身疾患とする見方がある。COPD患者が併存症をもちやすい理由の1つに、COPD患者では肺局所のみならず、全身性に（末梢血レベルで）炎症所見が認められる

点が挙げられる。増悪期だけでなく、安定期のCOPD患者においても、血中のTNF- α (tumor necrosis factor- α) やIL (interleukin)-6などの炎症性メディエーターやCRP (C-reactive protein) が増加している。COPD患者の全身性炎症は栄養障害、骨粗鬆症、骨格筋機能障害、心・血管疾

患のリスクと関連している (図3)³⁾。

COPD患者が併存症をもちやすい理由の2つ目にはCOPD患者の症状が挙げられる。COPD患

併存症（心血管病変，骨粗鬆症，糖尿病）の悪化，死亡

図4 COPD患者と併存症の関係

COPD患者では気流制限や肺の過膨張から労作時息切れを感じる。息切れは活動性の低下，運動能力の低下といった悪循環を生じ，QOLの低下のみならず，活動性の低下に伴って心血管病変，糖尿病，骨粗鬆症といった併存症の発症，悪化を来す。

者では，1）気道の狭小化による呼吸抵抗の上昇と，2）気腫化による肺容量の増大に伴う呼吸仕事量の増加により，労作時の息切れを生じる。息切れは活動性の低下，運動能力の低下といった悪循環を生じ，QOL（quality of life）の低下のみならず，活動性の低下に伴って心血管病変，糖尿病，骨粗鬆症といった併存症の発症，悪化を来す（図4）。

以上，2つの理由からCOPD患者は併存症をもちやすく，COPDの早期診断，早期治療は特に上記2の理由から併存疾患の先制医療となりうる。

3. COPDの治療の有効性： COPD自体と併存症に対して

安定期COPDに対する治療は薬物療法と非薬物療法からなる（図5）³⁾。COPDの経過（疾患の進行）は閉塞性換気障害の進行，すなわちFEV₁の経年低下で評価される。喫煙を続け未治療であれば，FEV₁の低下速度は大きい，禁煙し適切な薬物療法を行えば，FEV₁低下は抑制される。さら

図5 安定期のCOPD治療のアルゴリズム（文献3より引用）

LAMA：長時間作用性抗コリン薬，LABA：長時間作用性 β 2刺激薬，＋：加えて行う治療

図6 COPD進行の概念図 (文献8より引用)

図7 一般内科通院中の非呼吸器疾患患者（40歳以上で喫煙歴があるいは咳、痰の症状有）の閉塞性障害患者（文献10より引用）
27%に閉塞性障害があり，その内81.4%はCOPDであった．COPDの重症度に関しては60%以上が中等症異常であった．

に，運動療法を中心とした呼吸リハビリテーションや栄養療法なども組み合わせ，包括的にCOPDを管理すれば，その効果はより大きい³⁾．

COPDに対する代表的な大規模薬剤介入試験として，TORCH（Towards a Revolution in COPD Health）試験⁴⁾とUPLIFT（Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium）試験⁵⁾の2つが挙げられる．TORCH試験は，プラセボ，吸入ステロイド（inhaled

corticosteroid：ICS），長時間作用型β₂刺激薬（long-acting beta 2 agonist：LABA），LABA/ICS配合薬の4群での3年間，UPLIFT試験では通常治療群と通常治療＋長時間作用性抗コリン薬（long-acting muscarinic antagonist：LAMA）群の2群で4年間行われた．

UPLIFT研究のサブ解析では，中等症のCOPD（GOLD（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease）分類でII期；50% < %FEV₁ <

80%)患者でLAMA群のFEV₁(気管支拡張薬後)低下抑制効果について検討している⁶⁾。結果は、LAMA群(43 ml/yr)が通常治療群(49 ml/yr)に比べ、有意に一秒量の低下速度を抑制したというものであった。UPLIFT全体の解析と異なった結果となった第一の理由として、中等症群ではLABA、ICSの使用が少なかったため、併用薬のマスキング効果が少なくなった可能性が考えられる。第二の理由として、UPLIFT研究の対象患者で、II期(中等症)の患者の方がIII期(重症)患者より一秒量低下の進行が速かったため、薬剤(チオトロピウム)の抑制効果が顕在化したとも考えられる。

TORCH研究の後解析でも、COPD患者重症度別に一秒量の経年低下量と薬剤の効果に関して検討しているが、やはり中等症患者で最も一秒量低下が大きく、LABA/ICS配合薬の抑制効果も中等症群で最も顕著であった⁷⁾。

こういったUPLIFT研究のサブ解析やTORCH研究の後解析による、1) COPD中等症患者の疾患進行が速く、2) その疾患進行にLAMAやLABA/ICS配合薬といった薬剤介入が有意な抑制効果を示すといった検討結果は、COPD患者に対する早期介入が重要で、かつ高い有効性を持つであろうことを示しているものと考えられる。

さらに、こういったCOPDに対する早期治療による薬剤介入は、労作時息切れの改善から身体活動性の向上をもたらし、併存症に対する先制医療にもなると確信する(図4)。

おわりに

COPDの先制医療に関しては、COPDの病因である禁煙が直接的な効果だけでなく、次世代のCOPD発症の先制医療になる点は重要なので再度強調したい。また、COPD治療はCOPDに対してだけではなく、併存症の先制医療になることも述べた。しかし、COPDに関してはかなり進行した状態でなければ診断されない状況にある(図6)⁸⁾。これはCOPD患者の多くが咳、痰、労作時息切れといった症状を加齢現象と考え、看過してしまうということが大きな原因と思われる⁹⁾。COPDには併存症が多いことを考えれば、慢性疾患で通院中の患者の中に多くのCOPD患者が隠れているともいえ、実際そういった報告もある(図7)¹⁰⁾。呼吸器専門医以外の内科医のCOPDに対する意識の高まりに期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：一ノ瀬正和；講演料(アストラゼネカ、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) Barnes PJ : New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discovery* 12 : 543–559, 2013.
- 2) Postma DS, et al : Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 385 : 899–909, 2015.
- 3) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第4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4版, 日本呼吸器学会, 2013.
- 4) Calverley PM, et al : Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 356 : 775–789, 2007.
- 5) Tashkin DP, et al : A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 359 : 1543–1554, 2008.
- 6) Decramer M, et al : Effects of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT) : a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 374 : 1171–1178, 2009.
- 7) Jenkins CR, et al : Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease : analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 10 : 59, 2009.
- 8) Decramer M, Cooper CB : Treatment of COPD : the sooner the better? *Thorax* 65 : 837–841, 2010.
- 9) Akamatsu K, et al : Poor sensitivity of symptoms in early detection of COPD. *COPD* 5 : 269–273, 2008.
- 10) Takahashi T, et al : Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care setting. *Respirology* 8 : 504–508, 2003.