COPD

—併存症を含めた疾患管理

要 旨

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）患者の大多数は喫煙経験を有する高齢者であり、非COPD喫煙高齢者に比べて高い頻度で呼吸器合併症・全身併存症を持つことが多く、全身炎症の関与が推察されている。併存症がCOPD増悪など、COPDの自然歴に影響を及ぼすことや、 β 遮断薬やスタチンなど、心血管系・代謝系併存症に対する薬物加療がCOPD経過に影響を及ぼす可能性などが指摘されており、COPD診療では全身性疾患として対応する必要がある。

〔日内会誌 105 : 957~962, 2016〕

室 繁郎

Key words 慢性閉塞性肺疾患, 併存症, 合併症, 予後

はじめに

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease : COPD)の定義は、日本呼吸器学会発行「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」によると、「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」となっている¹⁾。病理学的には末梢気道病変と肺気腫病変が種々の割合で同一個人に存在することにより、呼気の気流閉塞を来とし、労作時の息切れを主訴とする疾患である。本邦では大多数のCOPD患者が肺気腫優位である。長期の喫煙連歴のある、比較的高齢者に発症することから、様々な肺外疾患を合併していることが多い。また、COPD患者においては、末梢血の高感度CRP

(C-reactive protein) 上昇に示されるように、全身炎症が肺外病変の惹起に関連している可能性があり、近年では全身性疾患と考えられている。本稿では、日常診療でCOPD患者を診療する際に、遭遇する頻度が高いと思われる疾患について概説する。

1. COPDからみた併存症と合併症

日本呼吸器学会発行「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」では、“肺合併症”と“全身併存症”という記載で、COPD以外の疾患が肺に存在した場合に“合併症”，肺以外の臓器にあった場合に“併存症”と表現している¹⁾。肺合併症の代表として、気管支喘息，肺線維症，肺炎，気管支拡張症，肺

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科

The Latest Information on Respiratory Disease Management. Topics : II. Chronic Obstructive Pulmonary Disease : COPD ; 1. COPD and comorbidities.

Shigeo Muro : Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan.

図 京大病院におけるCOPDコホート症例男性130例の併存症の頻度 (文献2より作図)

高血圧、糖尿病などを筆頭に、心血管系疾患・代謝性疾患・消化器系疾患・整形外科的疾患など多数の併存症が存在することがわかる。

BPH: benign prostatic hyperplasia, CAD: coronary artery disease, GERD: gastroesophageal reflux disease, ASO: arteriosclerosis obliterans, BPPV: benign paroxysmal positional vertigo

癌、気胸などが、また、全身併存症の頻度の高い疾患として、高血圧、前立腺肥大、脂質異常症、冠動脈疾患、胃食道逆流症、骨粗鬆症、るいそうなどが知られている。近年、COPDの予後因子として身体活動性に注目が集まっており、COPDを単に肺疾患と捉えるのではなく、サルコペニアを含む全身性疾患と捉える考え方がますます強くなってきている。身体活動性と関連する簡便なサロゲートマーカーとして、胸部CT (computed tomography) で評価した脊柱起立筋群の横断面積を測定すると、COPD患者ではこれらの筋が萎縮しており、生命予後と良好に関連していた²⁾。同報告で、カルテベースで調査した併存症の一覧を図に示す。男性患者に限ること、5年以内の悪性腫瘍症例が除外されていることなど、解釈に注意が必要ではあるが、COPD患者に多彩な併存症が存在することが垣間見える。さらに、併存症の数が多いほど身体活動性が低下することも報告されており³⁾、COPD診療においては、肺外病変を含む全身併存症の管理は極めて重要である。

2. 一般外来からみたCOPD

COPDはcommon diseaseであるが、その診断率は依然として低く、未診断症例が多いことが問題となっている。2014年に岐阜県において、COPD以外の疾患でプライマリ・ケア医や病院の一般内科外来で、喫煙歴がある40歳以上で労作時の息切れがある通院患者593人を対象にスパイロメーターを施行し、一般診療施設におけるCOPD症例の頻度を調査した⁴⁾。この報告によると、被験者の32.5%という高率で閉塞性障害が検出され、COPDであると推察された⁴⁾。その数は60歳代から急増し、中等症以上の閉塞性障害が70%以上であった。このことは、高血圧や糖尿病などの呼吸器以外の疾患で受診中の症例に、未診断COPDが相当数潜在していること、また、その可能性は過去喫煙を含む喫煙歴があればかなり高率であることを示唆している。患者側から息切れなどの呼吸器症状の訴えがあったとき、あるいは一見無症状でも喫煙歴のある高齢者を診療する際には、COPDが潜在している可能性を常に考慮する必要があると考えられる。

3. 併存症への対策

日常診療でCOPD患者に併存する頻度の高い疾患は、高血圧、冠動脈疾患・狭心症・心筋梗塞、慢性心不全などの心疾患、脂質異常症、糖尿病に代表される代謝性疾患、骨粗鬆症、うつなど知られている⁵⁾。

1) 脂質異常症・動脈硬化とスタチン

Iwamotoらの本邦からの報告によると、喫煙中年男性で頸部動脈エコーによる内膜中膜複合体厚とアテローム性プラークを評価したところ、“subclinical”な動脈硬化は、非喫煙対照群と比して喫煙者で呼吸機能上閉塞性障害を呈さない群では進行していないが、気流閉塞を合併した喫煙者では（すなわちCOPD症例では）対照群より進行していることを示した⁶⁾。このことは、喫煙感受性（COPDへ罹患しやすさ）が動脈硬化進展と関連することを示唆する。これらの症例にはスタチンの適応となるが、スタチンの使用がCOPD増悪を抑制することが示唆されている。このスタチンによる増悪抑制効果は、心血管系疾患合併を理由にスタチンを使用されているCOPD患者において認められたが、心血管系合併症のない重症COPD患者においてはスタチンの効果は明らかではなかった⁷⁾。よって、スタチンの使用は、心血管系疾患のためにスタチン適応のある患者には積極的に推奨されるが、現時点で全てのCOPD患者に推奨されるものではないと考えられる。

2) 心血管系疾患の治療薬とCOPD

(1) COPDと心疾患

COPD患者には心血管系疾患併存頻度が高いことが知られている¹⁾。呼吸機能が低下した症例には右心負荷・肺性心リスクが上昇し、特に低酸素血症は肺血管攣縮を介して肺血管抵抗の上昇から心負荷を来す。逆に、心疾患の患者にCOPDが合併している場合に、予後に悪影響

を及ぼすことは容易に想像される。本邦からの報告において、経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention：PCI）や、冠動脈バイパス術を受けた虚血性心疾患の患者の長期予後を検討すると、多変量解析でCOPD合併は全死亡・心血管死・心臓死に対する有意な予後悪化因子であった⁸⁾。この結果は、循環器領域においても喫煙歴のある患者を診療する際には、COPDの合併を念頭に置いて管理する必要があることを示したものである。

(2) COPD患者へのβ遮断薬の使用

β遮断薬は閉塞性肺疾患患者への使用が躊躇されるかもしれないが、心血管系併存症のためにβ遮断薬の適応があれば、COPD患者にはβ遮断薬は安全に使用できるし、処方しない場合よりも予後を改善すると考えられている¹⁾。ただし、COPD増悪で入院した患者を後方視的に比較し、傾向スコアを用いて調整した検討では、β遮断薬の使用自体は院内死亡や再入院に関連していなかったが、非選択性β遮断薬は、β1選択的遮断薬に比して、30日以内の再入院リスクの上昇と関連していた。そこで、虚血性心疾患や鬱血性心不全、高血圧でβ遮断薬をCOPD患者に投与する場合、非選択性β遮断薬よりはβ1選択的薬剤が安全であろうと考えられる⁹⁾。また、ACE（angiotensin converting enzyme）阻害薬やアンギオテンシン受容体拮抗薬に関しても、適応があればCOPD患者の予後改善に寄与する可能性がある¹⁾。

3) 気管支拡張薬と心血管リスク¹⁰⁾

COPD薬物治療の中心であるβ2刺激薬と抗コリン薬は、それらの心刺激作用から、心血管系イベントの上昇への懸念が指摘される。メタアナリシスでβ刺激薬に関しては、頻脈を招く可能性や、吸入抗コリン薬で心血管系関連死のリスク上昇が指摘されている¹⁰⁾。一方でサルメテロール/フルチカゾン配合薬で3年間の治療成績を検討した大規模二重盲検ランダム化比較試

験 (TORCH試験) のサブ解析で、少なくともこの配合薬 (長時間作用型 β_2 刺激薬を含む配合薬) が、心血管系イベントに悪影響を与えないことや、チオトロピウムで4年間前向きに治療したUPLIFT研究のサブ解析では、on-treatmentの解析で、チオトロピウム治療群は、プラセボ群に比べて心臓関連死亡は低頻度であったとされる (ハザード比 0.86(95%CI, 0.68~1.09))¹⁰⁾。

メタアナリシスと介入試験のデータにはそれぞれ様々なバイアスの影響を考慮する必要がある。例えば、メタアナリシスにおいては、短時間作用型吸入薬と長時間作用型吸入薬の結果が包括的に含まれている場合もあり、臨床現場に必要な情報とは言いがたいことがある。また、大規模介入試験においては、その適格基準において、不安定狭心症、心筋梗塞直後、コントロール困難な不整脈症例などは除外されており、極めて限定された集団に対する臨床介入試験での結果が、一般診療の集団で再現できる保証はない。また、これらの介入試験における心血管系イベントは副作用報告としてあがってくるものであり、試験自体のエンドポイントには設定されていないために統計的検出力に乏しいと推測される。一方で、プラセボ群においては脱落症例が一般的に多く、結果的に実薬群 (介入症例) の観察期間がプラセボ群に比して長期となり、副作用報告が上がりやすい傾向を招き得る。

日常診療で治療するCOPD症例には心血管系疾患以外にも、糖尿病などの代謝性疾患、消化性潰瘍や胃食道逆流症のような消化器疾患などの複数の併存症に対して加療を受けている場合も多い¹⁾。 β 刺激薬やテオフィリン製剤は下部食道内圧を低下させ、また抗コリン薬は消化管運動に抑制的に働く。多数の投薬を受けている場合の薬剤の効果や相互作用に関してはほとんどが詳細には検討されておらず、症例ごとに注意深く判断する必要がある。今後、これらの問題を解決するためには、各種の併存症を持つ

COPD症例を除外しない集団での大規模な調査が必要であろう。併存症の多様性から、大規模な二重盲検ランダム化比較試験の実施により検討することは困難と考えられるため、傾向スコアを用いたコホート研究などが現実的な方法であろう。

4) 骨粗鬆症

COPD患者においては骨粗鬆症合併の頻度が高い¹⁾。また、COPD治療の中心となる気管支拡張薬は交感神経系活動亢進を来すが、 β 遮断薬が骨折のリスクを軽減することも報告されており¹¹⁾、COPD治療自体が骨粗鬆症に影響している可能性もある。肺気腫が高度な症例、増悪を経験する症例では骨密度低下が懸念される^{12, 13)}。胸椎の圧迫骨折は呼吸機能低下につながり、大腿骨頸部骨折は寝たきりから予後の悪化に関連するため、これらの症例には特に骨粗鬆症の積極的な検索と対応が必要である。

5) 消化器疾患

喫煙や低酸素血症、高二酸化炭素血症の影響で、COPD患者には消化性潰瘍や胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease: GERD) の頻度が高い¹⁾。特にGERDはCOPDの増悪関連因子であることが前向き観察研究や複数の大規模コホートで報告されており、要注意疾患である^{14, 15)}。COPD治療で頻用される β 刺激薬やテオフィリン製剤は下部食道内圧を低下させる可能性があり、抗コリン薬は消化管運動に対して抑制的に働くため、治療介入の影響も考慮する必要がある。また、GERDに対する標準治療であるプロトンポンプ阻害薬がGERD合併COPD患者の増悪頻度を抑制するかどうかに関しては定見がない。GERDに関連する逆流と誤嚥が臨床的には重要である可能性もあり、嚥下機能にも留意する必要があると考えられる。

6) 肺癌

喫煙歴とも関連して、COPD患者は悪性腫瘍のハイリスク群である。特に肺癌は合併頻度が高く、閉塞性障害あるいは肺気腫が重症になるほど合併リスクが上昇する⁵⁾。

喫煙者を対象に低線量CTで毎年肺癌検診をすることにより、早期発見が可能であり、肺癌死亡数を低下させることが報告されているが¹⁶⁾、COPD患者を対象とした検討でもCT検診による肺癌死亡の低下が報告されている。比較的閉塞性障害の軽度のCOPD患者が対象であるが、CT検診を行う群と通常診療群の2つのコホートを比較し、背景因子を調整した333人を抽出したところ、低線量CT検診によって肺癌が早期に検出できることが示された¹⁷⁾。注目すべきことに、CT検診群では、肺癌発見の80%はstage Iで発見されたのに対して、通常診療群では全例が発見時には進行期癌(stages III and IV)であった。それを反映してか、100患者・年あたりの肺癌死亡率はCTデータ検診群0.08例に対して対照群2.48例であった。本結果は、COPD患者を低線量CTで定期検診することにより、肺癌死のリスクを低減できる可能性を示唆したものである。COPD患者においては、定期的に肺癌合併の有無を評価することが望ましいと考えられる。

7) うつ

COPD患者は一般人口と比較してうつ病性障害の合併が多く、その有病率は10~42%とされ、治療アドヒアランスの低下と関連することもあり、重要な併存症である¹⁸⁾。COPD患者におけるうつ病性障害の合併は、COPD増悪、入院、死亡のリスクと関連することが示されているが¹⁹⁾、治療介入や対応については今後の課題である。有病率の多さやQOL (quality of life) に与

えるインパクトを勘案すると、抑うつ状態に対する積極的な取り組みが必要と推測される。

8) 緑内障・排尿困難

閉塞隅角緑内障と、前立腺肥大に伴う排尿困難は、COPD治療で頻用される抗コリン薬が禁忌とされる。両者ともに高齢者に頻度の高い疾病であるため、留意が必要である。

まとめ

COPDは、末梢血中の高感度CRPの上昇などに示されるように、全身性炎症を伴い、様々な肺外疾患が併存することが多いことから、肺疾患を越えて全身性疾患として捉えられるようになった。COPDの予後因子としては、呼吸機能・運動耐用能に加えて近年は身体活動性が注目されており、日常生活習慣の管理の重要性が高まってきている。死亡原因も、肺炎や呼吸不全といったCOPDに直接関連する死因以外にも、悪性腫瘍や心血管系疾患など全身併存症の頻度も無視できない。COPD診療においては、全身併存症にも十分に留意する必要がある。現状では、併存症に対してCOPD症例に特異的な治療変更が必要であるというエビデンスは乏しく、それぞれ通常通りに対応すればよいと考えられる。今後も併存症管理に関する知見が蓄積されることが望ましいが、多数の併存症の介入研究を個別にすることは現実的ではなく、今後のコホートデータの集積などによる解析が待たれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：室 繁郎；講演料 (アストラゼネカ, 日本ベーリンガーインゲルハイム), 研究費・助成金 (アストラゼネカ, グラクソ・スミスクライン, 第一三共, 富士フイルム), 寄附金 (アステラス製薬, エア・ウォーター・メディカル, 小野薬品工業, 大正富山医薬品, 中外製薬, 帝人ファーマ, ファイザー, フクダライフテック, Meiji Seikaファルマ)

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：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．
- 2) Tanimura K, et al : Quantitative assessment of erector spinae muscles in patients with COPD : novel chest CT-derived index for prognosis. *Ann Am Thorac Soc* 2015 [Epub ahead of print].
- 3) Sievi NA, et al : Impact of comorbidities on physical activity in COPD. *Respirology* 20 : 413-418, 2015.
- 4) 大林浩幸, 他 : 慢性閉塞性肺疾患早期診断のための, プライマリケア領域におけるスパイロキャラバンの成果. *日呼吸誌* 3 : 372-379, 2014.
- 5) 室 繁郎 : 併存症・合併症のインパクトとその対策. *日呼吸誌* 3 : 344-351, 2014.
- 6) Iwamoto H, et al : Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 179 : 35-40, 2009.
- 7) Ingebrigtsen TS, et al : Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 70 : 33-40, 2015.
- 8) Nishiyama K, et al : Chronic obstructive pulmonary disease—an independent risk factor for long-term cardiac and cardiovascular mortality in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 143 : 178-183, 2010.
- 9) Stefan MS, et al : Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax* 67 : 977-984, 2012.
- 10) Lahousse L, et al : Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 4 : 149-164, 2016.
- 11) Bonnet N, et al : Protective effect of beta blockers in postmenopausal women : influence on fractures, bone density, micro and macroarchitecture. *Bone* 40 : 1209-1216, 2007.
- 12) Ohara T, et al : Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 134 : 1244-1249, 2008.
- 13) Kiyokawa H, et al : Impact of COPD exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT scan. *COPD* 9 : 235-242, 2012.
- 14) Terada K, et al : Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 63 : 951-955, 2008.
- 15) Hurst JR, et al : Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 363 : 1128-1138, 2010.
- 16) National Lung Screening Trial Research Team, et al : Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365 : 395-409, 2011.
- 17) de-Torres JP, et al : Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients : a pilot study. *Respir Med* 107 : 702-707, 2013.
- 18) Maurer J, et al : Anxiety and depression in COPD : current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 134 : 43S-56S, 2008.
- 19) Xu W, et al : Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med* 178 : 913-920, 2008.