COPD診療の最新知見

一ノ瀬 正和

Key words 喫煙，労作時息切れ，長時間作用性気管支拡張薬，増悪，早期医療介入

はじめに

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)は、従来、慢性気管支炎や肺気腫と呼ばれた疾患の総称であり、「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。呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変が様々な割合で複合的に作用することにより起こり、通常は進行性である。臨床的には徐々に生じる労作時の呼吸困難や慢性の咳、痰を特徴とするが、これらの症状に乏しいこともある」と定義される¹⁾。COPDの安定期の治療では、タバコ煙の回避、すなわち禁煙が最も重要であるが、薬物療法の第一選択薬は長時間作用性気管支拡張薬で、労作時息切れや、痰などの患者症状の軽減に加え、増悪頻度の抑制効果や恐らく生命予後の改善効果も示す。

一方、気管支喘息はCOPDとは独立した疾患であるが、両疾患とも呼吸器の慢性疾患の中で罹

患率が圧倒的に高く、それぞれの疾患がお互いの発症の危険因子となっており、合併することもあり、特に高齢者では合併率が高まる。COPDに気管支喘息が合併した場合には早期に吸入ステロイドの導入を行う。

1. COPDの疫学

COPD患者の大部分の発症が長期間の喫煙に由来するため、人口構造の高齢化や喫煙率の高さはCOPD罹患率を高める。日本人のCOPD有病率に関しては、大規模COPD疫学調査(NICE研究: Nippon COPD Epidemiology研究)で、40歳以上の8.6% (約530万人)と推定されている²⁾。一方、実際に診断され、管理されているCOPD患者はその10%以下であり、COPD過少診断が大きな問題である。

2. COPDの診断

慢性的な咳、喀痰、労作時呼吸困難が代表的

東北大学大学院呼吸器内科学

Programs for Continuing Medical Education: B session; 4. Latest knowledge of COPD management.

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

図1 安定期COPDの管理 (文献1より引用)

重症度はFEV₁の低下だけでなく、症状の程度や増悪の頻度を加味し、重症度を総合的に判断したうえで治療法を選択する。

*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ステロイド薬の追加を考慮する。

な症状である。しかし、これらの症状はCOPDに特異的ではない。さらに、無症状のCOPD患者も少なくない点にも注意を払う必要がある。

COPD診断では生理検査（スパイロメトリー）が重要である。スパイロメトリーで最大吸気位から最大呼気位まで努力呼出を行って得られるFEV₁（forced expiratory volume in one second）を努力肺活量（forced vital capacity：FVC）で除した値、FEV₁%が70%未満であればCOPDを疑い、胸部単純写真や病歴から他疾患を除外し、確定診断を行う。

3. COPDの治療

1) 禁煙

禁煙はCOPDの発症リスクを減らし、疾患進行を抑制する最も効果的で経済的な方法であ

る¹⁾。受動喫煙もCOPDの発症や増悪の原因になる可能性があり、COPD患者を含め、全ての喫煙者に禁煙指導を行うべきである¹⁾。

2) 薬物療法

安定期COPDの管理では、患者の重症度を呼吸機能（1秒量）に、呼吸困難、運動能力、身体活動性、さらには増悪頻度といった患者の特性を加味して評価し、治療を加算していく（図1¹⁾。治療内容は禁煙指導、薬物療法、呼吸リハビリテーション、酸素療法、換気補助と多岐にわたるが（図1）、アルゴリズムは図2のように表される¹⁾。

COPD患者は息切れがあるにもかかわらず、労作（運動量）を減らしているために実際は存在する労作時息切れを実感せず、医師にも訴えないことが多いと考えられるため、注意深い問診が重要である。また、薬剤（気管支拡張薬）使

図2 安定期COPDの管理のアルゴリズム (文献1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

用後に初めて息切れがあったことに気づく患者がいる点にも注意が必要である。中等症以上の重症度のCOPD患者では、症状の軽減に加え、QOL (quality of life) の改善や運動耐容能の改善が重要な治療目標となり、長時間作用性気管支拡張薬の定期的な使用が推奨され、重症のCOPDにおいては複数の長時間作用性気管支拡張薬の併用を行う。

以下に日本呼吸器学会COPDガイドラインの項目に沿って、個々の薬物療法に関して解説する。

(1) ワクチン

COPD患者は呼吸器感染症の重症化を来しやすく、死亡に至る場合もある。インフルエンザワクチン接種は、COPDの重篤な増悪を減少させ、死亡率も約50%低下することから、COPD患者はもとより、家族、介護者にも積極的に接種すべきである。

肺炎球菌ワクチン接種に関しては、高齢者の肺炎発症と死亡を低下させるという報告があるが、現時点で肺炎球菌ワクチン接種がCOPD患者

の増悪や死亡を低下させるという報告はない。ただし、サブ解析で65歳未満の患者で、かつ重症以上のCOPD ($\%FEV_1$ が40%未満の群)で肺炎の発症が減少したと報告されている。

(2) 気管支拡張薬

気管支拡張薬はCOPD薬物療法の中心である。患者の呼吸機能のみならず、労作時息切れなどの症状の強さや増悪頻度などを加味した重症度に応じて段階的に増加する(図1)。可能な限り、呼吸機能検査(スパイロメトリー)で薬剤に対する反応性を評価し、それに従って薬剤の選択を行い、副作用に注意しながら治療を継続する。治療効果の目安としては、一般的には1秒量(FEV_1)の改善を用いるが、 FEV_1 の変化が軽微でも、気管支拡張薬で肺の過膨張が軽減し、息切れや運動耐容能が改善する場合も多い³⁾。1日1ないし2回投与で効果が持続する長時間作用性気管支拡張薬が有用だが、症状改善に加え、増悪頻度も減少させる(図3)。

気管支拡張薬には抗コリン薬、 β_2 刺激薬、メ

図3 長時間作用性気管支拡張薬によるCOPD病態の改善

チルキサンチンの3系統があり、それぞれ作用機序が異なるので、単剤の使用で症状の改善が不十分な場合には多剤を併用することにより、気管支拡張の上乗せ効果が得られる。

①短時間作用性抗コリン薬

および短時間作用性 β_2 刺激薬

短時間作用性気管支拡張薬は運動時の呼吸困難の予防に有用と推定される。吸入から効果発現までの時間は抗コリン薬よりも β_2 刺激薬の方が速やかである。

②長時間作用性抗コリン薬

(long-acting muscarinic antagonist : LAMA)

朝1回の吸入によりFEV₁やFVCの増加作用が翌朝まで持続し、4年間までの長期使用によっても気管支拡張効果は減弱することがない⁴⁾。息切れや咳・痰などの症状の改善や増悪の減少効果が認められ、運動耐容能も改善する。チオトロピウムはCOPD患者の疾患進行（FEV₁の経年低下）を中等症などで抑制し⁵⁾、死亡率を低下させる可能性も示されている⁴⁾。

③長時間作用性 β_2 刺激薬

(long-acting β_2 agonist : LABA)

吸入薬としてはサルメテロール、ホルモテロール、インダカテロールが、貼付薬としてはツロブテロールがある。ホルモテロールとインダカテロール以外の長時間作用性 β_2 刺激薬の作用発現は遅く、最大効果が得られるまで1～2時間かかる。長時間作用性 β_2 刺激薬の効果としては、閉塞性障害や肺過膨張の改善、呼吸困難の軽減、QOLの改善、増悪の予防効果を示す。

④LAMA/LABA配合薬

LAMA/LABA配合薬はLAMA, LABAそれぞれの単剤投与に比し、有意に大きい気管支拡張効果を示す。

⑤メチルキサンチン

経口の徐放性テオフィリン薬が用いられる。本薬剤によるFEV₁の改善効果は吸入気管支拡張薬に比べて小さいが、近年では、低用量テオフィリン（5 μ g/ml程度）による気道の抗炎症作用が注目されている。低用量テオフィリンはCOPD患者の気道炎症や酸化ストレスを低下させる⁶⁾。

(3) 吸入ステロイド薬

以前の研究で、中等症以上の閉塞性障害（%FEV₁が50%未満）のCOPD患者で、吸入ステロイド薬は増悪頻度の減少とQOL悪化速度の抑制効果を示した。よって、これまでのガイドラインでは「重症以上で増悪を繰り返すCOPD」が吸入ステロイド薬の適応とされてきた。しかし、こういった吸入ステロイド薬の効果は、長時間作用性気管支拡張薬が使用される以前のデータであった。最近のLAMA, LABA使用下での検討では、重症以上で増悪歴のあるCOPD患者で吸入ステロイドを中止しても増悪頻度は増加しなかった⁷⁾。COPD患者における吸入ステロイド薬の適応は、後述する気管支喘息との合併患者であると考えられる。

(4) 非薬物療法

呼吸リハビリテーション、呼吸不全症例に対

する酸素療法，補助換気療法などが挙げられる．特に呼吸リハビリテーションは，COPD患者の日常の症状を緩和し，心身の状態を最適な状態に維持し，社会生活をいっそう有意義なものにするための包括的な医療であり，重要である．

4. 気管支喘息合併COPD

気管支喘息とCOPDの合併は，asthma-COPD overlap (ACO)，あるいはACO症候群 (asthma-COPD overlap syndrome：ACOS) と呼ばれる

(図4)．それぞれの疾患がお互いの発症の危険因子となっている点が重要である (図5)．すなわち，気管支喘息患者の特性の1つである気道過敏性亢進 (刺激によって容易に気管支が狭窄する特性) はCOPD発症の危険因子である．さらに，喘息患者では肺の発育が健常人より劣ると報告されており，この肺の発育不全もCOPDの危険因子であることから，喘息患者はそれ以外の群に比べCOPDになりやすい特性をもつ．一方，COPD患者は肺の気腫性変化による肺弾性収縮圧の低下から，気道が虚脱しやすい．つまり，極軽症の喘息で咳のみの症状 (所謂咳喘息) で通常なら喘息と気づかずに経過する場合でも，COPD患者であれば喘息 (発作性気道狭窄) が顕

喘息とCOPD，両者のオーバーラップ

図4 喘息，COPD，両者の合併の概念図

図5 喘息，COPDが相互の発症因子である

図6 慢性疾患で通院中の患者における，閉塞性障害の頻度 (文献9より引用)

一般内科通院中の非呼吸器疾患患者 (40歳以上で喫煙歴あり，あるいは咳，痰の症状あり) の閉塞性障害患者．27%に閉塞性障害があり，そのうち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．

在化しやすい (図5)。

喘息とCOPDのオーバーラップの具体例としては、気管支喘息患者が長期間喫煙した場合のCOPDの併発が最も理解しやすい。もちろん、高齢者でも吸入抗原に対し感作されることもあり得るので、COPD患者が喘息を併発する場合もあり得る。喘息とCOPDのオーバーラップは、年齢が増すごとに合併頻度は増加すると考えられ、高齢化が進む今後、増加が見込まれる。最近、我々は呼気一酸化窒素 (nitric oxide : NO) 濃度と血中IgE (immunoglobulin E) 値を組み合わせ、COPD患者で喘息とオーバーラップする患者の頻度を報告した⁸⁾。

COPDに気管支喘息が合併している場合は、閉塞性障害が軽度であっても、長時間作用性気管支拡張薬に吸入ステロイド薬を早期から追加することが推奨される。

おわりに

以上、COPDの診療に関し、気管支喘息との合併も含めて解説した。COPDは高齢で喫煙者が多いという点に加え、労作時息切れによる身体活動性低下があり、動脈硬化性疾患 (高血圧、心疾患)、糖尿病、骨粗鬆症といった併存症をもちやすいことも最近指摘されている¹⁾。COPDの過少診断については前述したが、慢性疾患で通院中の患者でCOPDが見逃されていることが多々ある点にも注意を要する (図6)⁹⁾。

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, ノバルティスファーマ)

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，メディカルレビュー社，東京，2013。
- 2) Fukuchi Y, et al : COPD in Japan : the Nippon COPD Epidemiology Study. *Respirology* 9 : 458-465, 2004
- 3) Belman MJ, et al : Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 967-975, 1996.
- 4) Tashikin DP, et al : A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 359 : 1543-1554, 2008.
- 5) Decramer M, et al : Effect 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.
- 6) Hirano T, et al : Inhibition of reactive nitrogen species production in COPD airways : comparison of inhaled corticosteroid and oral theophylline. *Thorax* 61 : 761-766, 2006.
- 7) Magnussen H, et al : Withdrawal of inhaled glucocorticoid and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 371 : 1285-1294, 2014.
- 8) Tamada T, et al : Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10 : 2169-2176, 2015.
- 9) Takahashi T, et al : Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings. *Respirology* 8 : 504-508, 2003.