ACOの診断と治療

玉置 淳

Key words asthma, COPD, ACO, guideline

はじめに

喘息と慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）は、ともに閉塞性呼吸器疾患に分類される。喘息は、主に好酸球やCD4+リンパ球による気道炎症であり、気道過敏性が亢進し、気道粘膜浮腫、気道平滑筋の収縮による可逆的気道狭窄が起こり、発作性の呼吸困難や喘鳴、咳嗽を繰り返すことを特徴とする。一方、COPDは、喫煙を主体とする有害物質を長期に吸入することで生じた好中球、CD8+リンパ球を主とする炎症により、肺の気腫化、細気管支線維化から不可逆的な気流制限を来とし、労作時呼吸困難や慢性咳嗽、喀痰を生じる病態である。しかし、従来より、これら両者の特徴を示す症例の存在が知られており、2009年、GibsonとSimpsonは、このような病態を喘息とCOPDのオーバーラップ症候群（Asthma-COPD overlap syndrome：ACOS）と名付けた¹⁾。2014年にはGINA（Global Initiative for Asthma）と

GOLD（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease）の合同会議において、喘息とCOPDに加え、ACOSを新たな疾患エンティティとして取り扱うことになり²⁾、その後、病名から“症候群，syndrome”が外れ、ACO（喘息とCOPDのオーバーラップ）と改名された。そして、2017年、日本呼吸器学会から「喘息とCOPDのオーバーラップ（Asthma and COPD Overlap：ACO）診断と治療の手引き2018」（以下、「ACOの手引き2018」）が刊行された³⁾。本稿では、主にこの「ACOの手引き2018」の内容に準拠して概説する。

1. ACOの疾患概念と定義

喘息患者の多くでは、アトピー素因があり、喘鳴や発作性の呼吸困難を呈し、気管支拡張薬吸入後の1秒率が正常化（FEV₁/FVC $\geq$ 70%）し、気道可逆性がみられる（FEV₁>12%かつ>200 mlの増加）。一方、COPD患者の大部分で

東京女子医科大学内科学第一講座

115th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine：Educational Lecture：6. Diagnosis and treatment of ACO.

Jun Tamaoki：First Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Japan.

本講演は、平成30年4月13日（金）京都市・京都市勧業館（みやこめっせ）/ロームシアター京都にて行われた。

表1 ACOの診断基準（日本呼吸器学会：喘息とCOPDのオーバーラップ（ACO）診断と治療の手引き 2018）

基本的事項	
40歳以上，慢性気流閉塞：気管支拡張薬吸入後1秒率（FEV ₁ /FVC）が70%未満	
【COPDの特徴】1, 2, 3の1項目	【喘息の特徴】1, 2, 3の2項目あるいは1, 2, 3のいずれか1項目と4の2項目以上
1. 喫煙歴（10pack-years以上）あるいは同程度の大気汚染曝露	1. 変動性（日内，日々，季節）あるいは発作性の呼吸器症状（咳，痰，呼吸困難）
2. 胸部CTにおける気腫性変化を示す低吸収領域の存在	2. 40歳以前の喘息の既往
3. 肺拡散能障害（%DLCO<80%あるいは%D _{LCO} /VA<80%）	3. 呼気中一酸化窒素濃度（FeNO）>35 ppb
	4-1) 通年性アレルギー性鼻炎の合併 -2) 気道可逆性（FEV ₁ >12%かつ>200 mLの変化） -3) 末梢血好酸球>5%あるいは>300/ μ L -4) IgE高値（総IgEあるいは通年性吸入抗原に対する特異的IgE）

1. ACOの診断は，COPDの特徴の1項目＋喘息の特徴の1, 2, 3の2項目あるいは1, 2, 3のいずれか1項目と4の2項目以上。
2. COPDの特徴のみあてはまる場合はCOPD，喘息の特徴のみあてはまる場合は喘息（リモデリングのある）と診断する。
3. ACOを診断する際に喘息の特徴を確定できない場合，喘息の特徴の有無について経過を追って観察することが重要である。
4. 通年性吸入抗原はハウスダスト，ダニ，カビ，動物の鱗屑，羽毛など，季節性吸入抗原は樹木花粉，植物花粉，雑草花粉など，である。

【参考1】胸部単純X線などで識別を要する疾患（びまん性汎細気管支炎，先天性副鼻腔気管支症候群，閉塞性汎細気管支炎，気管支拡張症，肺結核，塵肺症，リンパ脈管筋腫症，うっ血性心不全，間質性肺疾患，肺癌）を否定する。

【参考2】咳・痰・呼吸困難などの呼吸器症状は，喘息は変動性（日内，日々，季節）あるいは発作性，COPDは慢性・持続性である。

は，喫煙歴があり，体動時の呼吸困難と不可逆的な気流閉塞（FEV₁/FVC<70%）を特徴とする．オーバーラップ症候群は，このような喘息とCOPDのコンポーネントを併せ持つものと定義される。

2. ACOの診断

ACOを臨床現場で診断するには，呼吸困難が起きる状況（発作性か体動時か），アトピー素因等のアレルギーの有無，喫煙歴等の問診等が重要である．そして，気道可逆性検査において不可逆性の気流閉塞の有無を調べ，喘息及びCOPDのコンポーネントを検討する．喘息と診断された症例でも，非可逆性の気流制限を示すものがあり，可逆性の程度により，喘息・COPD両者の合併を明確に鑑別することは困難である．一方，気腫病変を有する症例においては，肺泡の破壊があるため，DLCO（carbon monoxide diffusing capacity）が予測値の80%未満であれ

ば，気腫病変の合併を示唆するものと考えられる．

気道炎症の評価として，喀痰での炎症細胞の評価や呼気中一酸化窒素濃度（FeNO）の測定が挙げられる．喘息は好酸球性炎症であるのに対し，COPDでは好中球性炎症が主体であるが，ACO患者の気道粘膜では，好酸球と好中球両者の浸潤が認められる．FeNOは好酸球性気道炎症を反映しており，喘息において特異的に上昇するが，ACOにおける検討は未だ不十分である．

以上の点を考慮し，「ACOの手引き2018」では，表1に示すように，COPDと喘息の特徴を挙げてACOの診断基準としている．診断基準を構成する項目のうち，特に重要視したものは，臨床症状，喘息の既往，呼吸機能，気道可逆性，気道過敏性，画像，バイオマーカーである．

表2 ACOSの管理目標（文献3より引用）

1. 症状およびQOLの改善
2. 呼吸機能障害・気道過敏性亢進の改善
3. 運動耐容能・身体活動性の向上および維持
4. 疾患の進行・気道リモデリングの抑制
5. 増悪の予防
6. 合併症・併存症の予防と治療
7. 生命予後の改善
8. 治療薬による副作用の回避

3. ACOの管理・治療

1) 治療指針・管理目標

ACOの治療指針については、十分なエビデンスに基づいたコンセンサスが未だない。その理由は、喘息患者を対象とした臨床試験では、喫煙歴を有する症例や高齢者が除外された一方、COPDの臨床研究でも喘息合併患者が除外されてきた経緯から、ACO患者を対象にした大規模臨床研究が行われなかったためである。そこで、ACO患者は、喘息とCOPD両疾患の特徴を併せ持っているため、「ACOの手引き2018」では、双方の管理目標を勘案し、表2のように定めている。また、このACOの管理目標を達成するために、下記の項目に留意する。

(1) 病態評価

ACO患者のさまざまなバイオマーカー、生理学的指標、画像所見、QOL（quality of life）質問票等を参考に、喘息とCOPD両者の面から病型や重症度を評価し、疾患の進行や治療に対する反応性を注意深く観察する。

(2) 危険因子の回避

アレルゲン、タバコ煙、大気汚染物質等への曝露、気道感染、薬物、ストレス、過労等の危険因子を回避する。

(3) 安定期の長期管理

喘息、COPDともに、安定期において適切な長

期管理を行うことが大切である。従って、ACOにおいても、病態に応じた薬物療法のみならず、環境整備、患者教育、呼吸リハビリテーション、インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの接種、栄養療法、酸素療法、換気補助療法等による包括的な管理を行う。

2) 治療に関する基本的な考え方

ACOの治療の基本は、“喘息とCOPDの両者に対する治療を行う”ことであり、実際には下記のような薬物療法が中心となる。

(1) 吸入ステロイド、気管支拡張薬

症候学的にACOと判断されれば、直ちに初期治療を開始することが推奨される。診断の時点で、吸入ステロイド薬（inhaled corticosteroids：ICS）が未投与であれば、ICSの導入を行う。同時に、気管支拡張薬として、長時間作用性 β_2 刺激薬（long-acting β_2 agonist：LABA）や長時間作用性抗コリン薬（long-acting muscarinic antagonist：LAMA）を追加する。ここでの注意点は、喘息の特徴を認める場合に、LABAのみによる治療（LABA単独治療）を行わないことであり、ICSを必ず併用すべきである。

ICS/LABA配合剤とICS/LAMA配合剤のいずれがよりACOに有用であるかは不明である。COPDでは、LAMAはLABAに比較して増悪をより強く抑制すると報告されているが⁴⁾、ACOにおける比較・検討は今後の課題である。

ACOの治療に使用するICSの投与量については、一定の基準は提唱されていない。実際、ACO患者では、純粋な喘息患者と比較してICSの効果が明確になっておらず、現段階では、治療の初期からICSと長時間作用性気管支拡張薬を併用し、ICSの投与量は、重症度に応じて決定するのが妥当と思われる。

(2) その他の薬剤

マクロライド系抗菌薬がACOの増悪を抑制する可能性がある。これは、マクロライドが好中球の活性化抑制、抗ウイルス作用、気道クリア

表3 未治療の臨床所見による喘息重症度の分類（成人）（文献5より）

重症度		軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
症状の特徴	頻度	週1回未満	週1回以上だが毎日ではない	毎日	毎日
	強度	症状は軽度で短い	月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる	週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる	日常生活に制限
				しばしば増悪	しばしば増悪
	夜間症状	月に2回未満	月に2回以上	週1回以上	しばしば
呼吸機能	%FEV ₁ , %PEF	80%以上	80%以上	60%以上80%未満	60%未満
	変動	20%未満	20～30%	30%を超える	30%を超える

表4 ACOSの重症度判定（文献3より引用）

ACOS重症度	喘息重症度分類	COPD病期分類
グレード1	軽症間欠型 軽症持続型	病期Ⅰ（%FEV ₁ ≥80%）
グレード2	中等症持続型	病期Ⅱ（50%≤%FEV ₁ <80%）
グレード3	重症持続型	病期Ⅲ（30%≤%FEV ₁ <50%）
グレード4	最重症持続型	病期Ⅳ（%FEV ₁ <30%）

ランスの向上を来たすため、COPD患者の急性増悪リスクを減らすことが根拠となっている。また、IgE抗体やIL（interleukin）-5抗体は好酸球性炎症を抑制するため、ACOの病態のうち、喘息コンポーネントの治療に有用かもしれない。その他の喘息治療薬として、ロイコトリエン受容体拮抗薬（leukotriene receptor antagonist：LTRA）があるが、COPDに対する治療効果のエビデンスはなく、ACOに対する積極的な投与の是非は不明である。カルボシステイン等の去痰薬は、気道粘液分泌亢進の抑制や気道クリアランス障害の改善により、疾患の増悪を抑制する可能性がある。

3) 治療の実際

ACOの診断パターンとして、第1は未治療の患者が初めてACOと診断されるパターン、第2はこれまで喘息として治療を受けていた患者がACOと診断されるパターン、第3はその逆で、

COPD患者がACOと診断されるパターン、という3通りのパターンが想定される。それぞれの場合における治療の実際を以下に解説する。

（1）初めてACOと診断された場合

まずACOの重症度判定を行う。すなわち、「喘息予防・管理ガイドライン」（日本アレルギー学会，2018年）⁵⁾で示される重症度分類（軽症間欠型，軽症持続型，中等症持続型，重症持続型，最重症持続型）（表3）及び「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5版」（日本呼吸器学会，2018年）⁶⁾で示される病期分類（Ⅰ期：%FEV₁≥80%，Ⅱ期：50%≤%FEV₁<80%，Ⅲ期：30%≤%FEV₁<50%，Ⅳ期：%FEV₁<30%）から、ACOの重症度をグレード1～4に分類する（表4）。その際、喘息の重症度とCOPDの病期が一致しない場合は、より重症度の高い（あるいはより病期が進行した）方を採用する。

次いで、ACOの重症度に応じた薬物治療を選択するが、全ての重症度でICSと気管支拡張薬の両者を併用することが原則である（表5）。

（2）喘息患者がACOと診断された場合

喘息として治療されている患者でACOが疑われた場合（喫煙歴を有する，呼吸機能検査で十分な気道可逆性がない，気腫性変化を認める，息切れが慢性的で進行性である等）は，喘息に対する治療薬（ICSまたはICS/LABA±LTRA）にLAMAを追加することで，症状の改善が見込まれる。たとえ気流閉塞が固定化されていても，

表 5 ACO の重症度に応じた薬物治療

(日本呼吸器学会：喘息と COPD のオーバーラップ (ACO) 診断と治療の手引き 2018)

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
基本治療	ICS (低用量)/LABA あるいは ICS (低用量)+LAMA	ICS (中用量)/LABA あるいは ICS (中用量)+LAMA	ICS (中～高用量)/ LABA +LAMA	ICS (中～高用量)/ LABA +LAMA
追加治療 (上記治療で効果不十分な場合にいずれか 1 剤あるいは複数剤を併用する)	—	テオフィリン LTRA	テオフィリン LTRA (痰の多い場合) マクロライド 去痰薬	テオフィリン LTRA IgE 抗体 IL-5 抗体 経口ステロイド薬 酸素療法 (痰の多い場合) マクロライド 去痰薬
発作治療*1	吸入 SABA 頓用*2			

ICS：吸入ステロイド薬，LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬，LAMA：長時間作用性抗コリン薬，

LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬，SABA：短時間作用性 β_2 刺激薬

*1：軽度の呼吸困難・喘鳴発作の対応を示し，それ以上の発作については「増悪時の治療（『喘息と COPD のオーバーラップ (ACO) 診断と治療の手引き 2018』第 8 章 1 の 5. 増悪時の治療）」の項を参照。

*2：ブデソニド/ホルモテロール配合剤で長期管理を行っている場合には，同剤を発作治療にも用いることができる。治療を合わせて 1 日 8 吸入までとするが，一時的に 1 日合計 12 吸入まで増量可能である。ただし，1 日 8 吸入を超える場合は速やかに医療機関を受診するよう患者に説明する。

ICSは継続することが重要であり，アトピー素因がある場合はLTRAも有用と考えられる。処方する薬剤は表5を参考に重症度に応じて選択する。

(3) COPD患者がACOと診断された場合

COPDとして治療されている患者でACOを疑った場合（発作性の呼吸困難や喘鳴，気道可逆性，アトピー素因，FeNO高値等）は，COPDに対する治療（LAMA，LABA，LABA/LAMA）にICSを追加し，症状によりLTRAやテオフィリン薬を併用する（ICSはコントロール良好の状態が3～6カ月持続された場合に減量を試み，LTRAは開始後2～4週間は継続し評価を行う）。処方する薬剤は表5を参考に重症度に応じて選択する。

4) 増悪時の治療

ACOの増悪時の対応については，明確な指針が示されていないが，従来の喘息及びCOPDのガイドラインを参考に治療を行う。喘息とCOPD両者に共通して短時間作用性 β_2 刺激薬（short-acting β_2 agonist：SABA）の吸入が推奨されており，ACOの増悪時にも同様の対応を行う。SABA

吸入で改善が乏しい場合は，ステロイド薬の全身投与を行う。投与量は，喘息コンポーネントの増悪であれば，初回量はヒドロコルチゾン200～500 mg，またはメチルプレドニゾロン40～125 mgとし，以降はヒドロコルチゾン100～200 mg，またはメチルプレドニゾロン40～80 mgを必要に応じて4～6時間毎の静脈注射が示されている。プレドニゾロン0.5 mg/kgの経口または点滴静注も可能である。一方，COPDコンポーネントの増悪では，プレドニゾロン30～40 mg/日の10～14日投与が目安となる。同量のプレドニゾロン5日間投与でも6カ月間の再増悪に差はない。また，COPDの場合，増悪の原因としてウイルスや細菌感染の重要性が指摘されており，喀痰の膿性化があれば，細菌感染の可能性を考慮し，抗菌薬の投与が推奨される。しかし，ACOでは，これらの対応に関しても，未だにエビデンスが不十分である。

おわりに

近年の人口の高齢化に伴い、臨床現場において、高齢者喘息で喫煙歴があり、非可逆性の気流閉塞を来している症例や、COPDで発作性の呼吸困難や気道可逆性を示す症例を多数経験する。これらはACOとして適切な治療を早期に行うことにより、増悪頻度の減少と予後の改善が

もたらされ、医療経済面からも大きなメリットが期待される。今後は症例の集積により、病態生理や薬剤反応性、予後等を含めた詳細な検討が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：玉置 淳；講演料（アストラゼネカ，杏林製薬，日本ベーリンガーインゲルハイム），寄附金（アステラス製薬，小野薬品工業，日本ベーリンガーインゲルハイム）

文献

- 1) Gibson PG, Simpson JL : The overlap syndrome of asthma and COPD : what are its features and how important is it? Thorax 64 : 728-735, 2009.
- 2) Global Initiative for Asthma : Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation : Asthma COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). 2014. www.ginasthma.org/local/uploads/files/AsthmaCOPDOverlap.pdf
- 3) 日本呼吸器学会喘息とCOPDのオーバーラップ (Asthma and COPD Overlap : ACO) 診断と治療の手引き2018作成委員会編：喘息とCOPDのオーバーラップ (Asthma and COPD Overlap : ACO) 診断と治療の手引き2018. 東京，2017.
- 4) Vogelmeier C, et al : Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 364 : 1093-1103, 2011.
- 5) 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2018. 協和企画，東京，2018.
- 6) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第5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5版. メディカルレビュー社，東京，2018.