

## 喫煙と慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の update 2012

石田 文昭

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 (大森)

**要約** : Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) は喫煙関連肺疾患の代表であり、今後世界的に増加が予測される重要な疾患である。タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入することにより、末梢気道や肺胞で慢性炎症が起り、その結果、末梢気道は狭窄し、肺胞構造は破壊され気流閉塞が生じる。主な症状である労作時の呼吸困難の原因は、air trapping による肺の過膨脹であり、気管支拡張薬による気流閉塞の改善が動的過膨脹の軽減につながり、体動時の呼吸困難と運動能力を改善する。現在の COPD 治療薬の主体は吸入気管支拡張薬であり、長時間作用型の抗コリン薬、 $\beta_2$  刺激薬の新規薬剤の登場により、治療の選択肢が広がっている。また予後改善において増悪の管理の重要性が増し、吸入ステロイド薬と長時間作用型  $\beta_2$  刺激薬の合剤の位置づけが明らかとなってきた。症状、呼吸機能、増悪頻度、合併症を含め、総合的に重症度を評価して適切な薬剤を選択し、時に併用することが必要である。

東邦医会誌 60(2) : 87-89, 2013

**KEYWORDS** : smoking, COPD, therapy

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) は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によって生じた肺の炎症性疾患である<sup>1)</sup>。末梢気道である口径 2 mm 以下の細気管支領域では、粘液物質の貯留、杯細胞の増生、炎症性細胞の浸潤、壁の線維化、平滑筋肥大が生じ、気流閉塞を来す。また肺胞領域では肺胞壁の破壊を伴う気腔の拡大が生じ、末梢気道への肺胞接着の消失や肺の弾性収縮力の低下をもたらして気流閉塞を来す。これらの末梢気道病変と気腫性病変はさまざまな割合で複合的に作用し、呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示し、進行性である。臨床的には体動時の呼吸困難や慢性の咳嗽、痰を特徴とする。疫学調査である Nippon COPD Epidemiology Study (NICE study) では 40 歳以上の日本人の 8.6% (約 530 万人) が COPD に罹患していると推定され、現在 COPD と診断されている患者 (17.3 万人) は氷山の一角にすぎないと考えられた。World Health Organization (WHO) によれば COPD は 2002 年の主要死因の第 5 位であり、緊急のタバコ対策をとらない限り、COPD による死亡は今後 10 年間で 30% 以上増加し、2030 年には死亡順位第 3 位になると推定されている。2013 年度の「21 世紀における第 2 次国民健康づくり運動 (健康日本 21

(第 2 次)」にも COPD が組み込まれ (2012 年 7 月 10 日厚生労働省告示 430 号)、今後 COPD の認知度の向上により患者数の増加が予測される重要な呼吸器疾患と考えられる。

## 診 断

タバコ煙を主とする有害物質の長期にわたる吸入曝露を危険因子とし、慢性に咳、喀痰、体動時呼吸困難などがみられる患者に対して COPD を疑い、気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーで 1 秒率 (forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity : FEV<sub>1</sub>/FVC) が 70% 未満であれば COPD と診断する。また診断を確定するために、X 線画像検査や呼吸機能検査、心電図などにより類似病態を示す他疾患を除外することが必要である。しかし高齢者気管支喘息や気管支喘息合併 COPD などは鑑別が困難であるが、最近では呼気中 nitric oxide (NO) 測定やモストグラフが鑑別診断に有用として注目されている。COPD の病期分類は、予測 1 秒量に対する比率 (対標準 1 秒量 : %FEV<sub>1</sub>) が用いられるが、%FEV<sub>1</sub> は気流閉塞の程度を示すものであり、疾患の重症度による分類ではない。

COPD 患者の重症度の判定や予後予測、治療方針の決定にはこの病期分類だけでは不十分であり、COPD の治

療・管理のためには詳細な患者の病態評価が必要である。

## 症 状

COPD の最も特徴的な症状は労作時の呼吸困難である。COPD 患者では、呼気時の気道抵抗の増加および肺弾性収縮力の減少により、air trapping が生じて肺が過膨脹する。肺の過膨脹は残気量を増加させて最大吸気量を減少させる。特に運動時の air trapping は、呼気終末肺気量を増加（動的過膨脹）させて吸気量を減少させ、呼吸数の増加は1回換気量の呼出時間を短縮させるため、さらに呼気終末肺気量が増加する。これらが体動時の呼吸困難や運動能力の低下の原因となる。気管支拡張薬は air trapping を改善して動的過膨脹を軽減し、体動時の呼吸困難と運動能力を改善する薬物療法の中心となる治療薬である。

## 増 悪

COPD の増悪とは、呼吸困難、咳、喀痰などの症状が日常の生理的変動を超えて急激に悪化し、安定期の治療内容の変更を要する状態をいう。COPD の増悪は主に気道感染が原因であり、患者の quality of life (QOL) や呼吸機能を低下させ、生命予後を悪化させるとされている。またすべての病期において増悪発症の予測因子となるのは、過去の増悪の既往であることが示され、ますます増悪の予防が重要視されるようになった。

## 評 価

2009年に日本呼吸器学会から発行された COPD 診断と治療のガイドラインでは、安定期の COPD の管理において、従来重要視されていた気流閉塞の程度による病期の進行度だけではなく、症状の程度を加味し、重症度を総合的に判断して治療法を段階的に増強していくべきと述べられている<sup>1)</sup>。そして Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ガイドライン 2011 改訂版では、COPD 患者の評価を気流閉塞の程度のみならず、症状や増悪などとともに評価すべきとして、症状の程度と増悪のリスクを総合的に評価した重症度分類が提唱された<sup>2)</sup>。その症状の評価として、修正 MRC 息切れスケール(modified Medical Research Council dyspnea scale : mMRC) や健康関連 QOL スコアである St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) と高い相関性を認める COPD Assessment Test (CAT) が用いられた。

## 治 療

喫煙は COPD の最大の危険因子であり、禁煙は COPD の発症リスクを減らし、進行を抑制する最も効果的で経済的な方法である。禁煙指導は COPD 管理における第1の治療であり、軽症例では禁煙だけでも湿性咳嗽や労作時呼

吸困難が明らかに改善する場合も少なくない。2006年より禁煙治療の保険診療が認められ、2008年にはニコチン受容体部分作動薬 varenicline [チャンピックス<sup>®</sup>, ファイザー (株), 東京] の登場により離脱症状が軽減され、禁煙達成の一助となっている。COPD の薬物療法の中心は吸入気管支拡張薬であり、その効果の強さ、全身への副作用が少ない面からも、第一選択薬として選択される。本稿では、吸入気管支拡張薬を中心に述べ、内服薬に関しては割愛する。吸入気管支拡張薬は、短時間作用型  $\beta_2$  刺激薬 (short-acting  $\beta_2$  agonist : SABA), 短時間作用型抗コリン薬 (short-acting muscarinic antagonist : SAMA), 長時間作用型  $\beta_2$  刺激薬 (long-acting  $\beta_2$  agonist : LABA), 長時間作用型抗コリン薬 (long-acting muscarinic antagonist : LAMA), 吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroids : ICS) と LABA の合剤 (ICS/LABA) とに分類される。その中でも長時間作用型気管支拡張薬は、近年多数のエビデンスが蓄積され、新規薬剤も臨床応用されるようになった。

### 1. 長時間作用型抗コリン薬 (LAMA)

Tiotropium [スピリーバ<sup>®</sup>, 日本ベーリンガーインゲルハイム (株)/ファイザー (株), 東京] は1日1回吸入の LAMA であり、症状を伴う前立腺肥大や緑内障を合併している場合を除き、安全で副作用が少なく、LABA である salmeterol [セレベント<sup>®</sup>, グラクソ・スミスクライン (株), 東京] より優れた気管支拡張効果を示した。二重盲検、無作為化研究である Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT) 試験において4年間にわたり気管支拡張作用を維持し、健康関連 QOL を改善し続け、急性増悪回数を減少させ、全死亡率を減少させた<sup>3)</sup>。また病期分類 Stage II の COPD 患者においては、FEV<sub>1</sub> の経年的低下を有意に抑制することが示され、COPD 治療薬の第1選択薬とされてきた。

### 2. 長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬 (LABA)

COPD 患者における可逆性気道収縮は、主として迷走神経を介したアセチルコリンに依存すると考えられており、COPD の気管支拡張作用は、 $\beta_2$  刺激薬に比べ抗コリン薬で高いとされてきた。Indacaterol [オンプレス<sup>®</sup>, ノバルティスファーマ (株), 東京] は2011年7月に日本で承認された新しい1日1回吸入の LABA である。Indacaterol は  $\beta_2$  受容体に対して高い親和性を示し、最大薬理効果も高く、初回吸入後5分で臨床的に有意な気管支拡張効果を示し、その効果は24時間持続する。盲検化直接比較第 III 相臨床試験 (INTENSITY 試験) では12週間の tiotropium と indacaterol の呼吸機能の改善は同程度であり、tiotropium に対する indacaterol の非劣性が示され、息切れ症状を示す Transition Dyspnea Index (TDI) スコア、健康関連 QOL スコアである SGRQ では、indacaterol は tiotro-

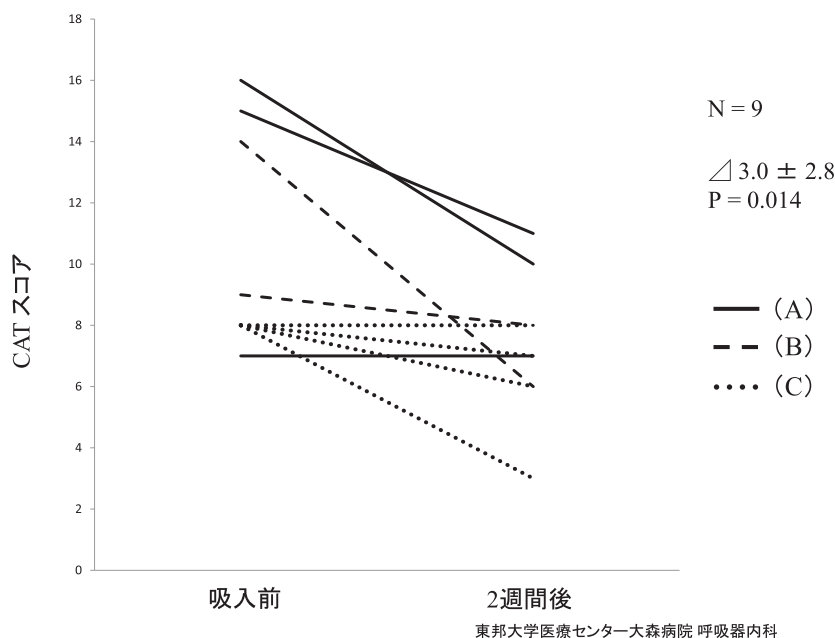


図1 Indacaterol 吸入による CAT スコアの変化

(A) Salmeterol (セレベント®) から切り替えた症例. (B) Turobuterol (ツロブテロールテープ®) から切り替えた症例. (C) Tiotropium (スピリーバ®) に追加した症例.

CAT: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Assessment Test

pium に比較し高い改善効果を示した<sup>4)</sup>. 以上のことから、今後の COPD 治療の第 1 選択薬として tiotropium と並ぶ薬剤になると考えられる. 実際に当院で COPD と診断された 9 例 (I 期: 1, II 期: 4, III 期: 4) において、2 週間という短期間にもかかわらず、症状の指標である CAT スコアを有意に改善させ、実臨床における効果を十分に実感できた (図 1).

### 3. 吸入ステロイド薬と長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬の合剤 (ICS/LABA)

ICS/LABA である fluticasone/salmeterol [アドエア®, グラクソ・スミスクライン (株), 東京] は、二重盲検、プラセボ対照、無作為化研究である Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) 試験で、プラセボ群と比較し FEV<sub>1</sub> の経年的低下を有意に抑制し、急性増悪回数を有意に減少させた<sup>5)</sup>. しかし一方で、肺炎の発症率はプラセボ群と比較し、ICS を含む薬剤を使用した群 (ICS 単独群および ICS/LABA 群) で有意に高く、留意が必要である. GOLD ガイドラインでは、ICS/LABA は増悪のリスクの高い群で使用することが推奨されている.

### まとめ

現在の COPD 治療薬の主体は吸入気管支拡張薬であり、

近く臨床応用される吸入薬剤として、glycopyrronium (LAMA), formoterol (LABA), fluticasone/vilanterol (ICS/LABA) などが挙げられ、治療選択肢の幅が広がることが期待される. COPD の管理において、症状、呼吸機能、増悪頻度、合併症を含め、総合的に重症度を評価し、適切な薬剤を選択することが望まれる.

### 文 献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 3 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 (3 版). メディカルレビュー社, 東京, 2009
- 2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). GOLD website (<http://www.goldcopd.com>), 2011
- 3) Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al: A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **359**: 1543-1554, 2008
- 4) Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, et al: Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* **38**: 797-803, 2011
- 5) Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **356**: 775-789, 2007