

## 世界の死亡原因第3位のCOPD（慢性閉塞性肺疾患）とは

金子 猛

横浜市立大学大学院医学研究科 呼吸器病学

**要 旨：**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で気道や肺に炎症が惹起され、末梢気道病変と気腫性病変をきたし閉塞性換気障害が生じた疾患である。慢性の咳や痰、労作時の呼吸困難を特徴とする。COPDはcommon diseaseでありながら、あまり認知されておらず、多くの未診断、未治療患者が存在している。COPDの診断には、気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリー（呼吸機能検査）で一秒率が70%未満であることが必要である。

安定期のCOPDにおける薬物療法の基本は、気管支拡張療法となっている。そして、疾患の進行に伴い段階的に治療を増強するのが原則である。現在の薬物療法では、COPDの病態制御が不十分であり、慢性炎症をターゲットとした新たな治療戦略が不可欠である。

非薬物療法としては、禁煙が病状の進行抑制のために最も重要であり、薬物療法に先行させて禁煙指導を開始する。また、呼吸リハビリテーションは身体活動性の向上と維持に有効であり、呼吸困難などの症状を緩和し、運動耐容能、健康関連QOLや日常生活動作を改善することが知られている。さらに、呼吸器感染症は増悪の原因として最も重要であり、予防のためにインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種が推奨される。

**Key words:** 慢性気管支炎 (chronic bronchitis), 肺気腫 (pulmonary emphysema),  
長時間作用性抗コリン薬 (long-acting muscarinic antagonist),  
長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬 (long-acting  $\beta_2$ -agonist),  
吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroid)

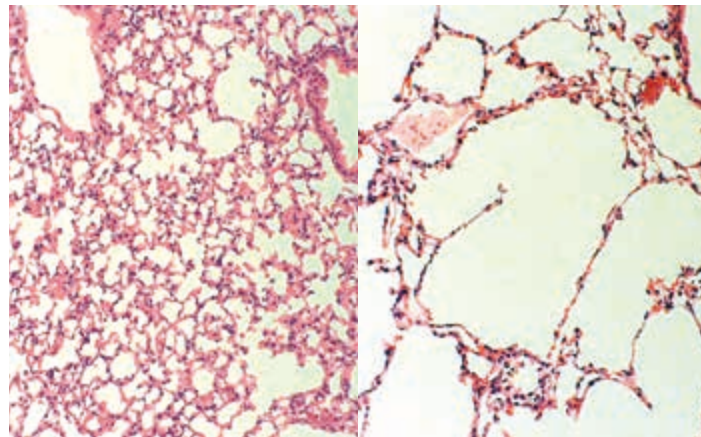
## はじめに

COPD（慢性閉塞性肺疾患）は、タバコによる生活習慣病であり、日本人のCOPD有病率は、大規模疫学調査であるNICE studyによると40歳以上の8.6%と推測されており<sup>1)</sup>、現在の人口構成から600万人以上の患者が存在していることが予測される。またCOPDは、世界の死亡原因として、虚血性心疾患、脳卒中に次いで第3位となっている<sup>2)</sup>。しかしながら、診断、治療を受けている症例は約5%にすぎず、大部分が未診断、未治療の潜在患者である。この原因の一つにCOPDに対する認知度が低いことが挙げられている。このようにcommon diseaseでありながら、あまり認知されてないCOPDについて、病因・病態から診断、管理まで、私たちのこれまでの基礎研究、

臨床研究の成果を反映させながら概説する。

## COPDの病因・病態

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で気道や肺に炎症が惹起され、末梢気道病変と気腫性病変をきたして閉塞性換気障害が生じた疾患である。COPDは、慢性気管支炎と肺気腫の総称として理解されていることが多いがこれは厳密には誤りである。この理由を理解するには、慢性気管支炎と肺気腫の定義を知る必要がある。慢性気管支炎は「喀痰症状が年に3ヵ月以上あり、それが2年以上連続して認められる」病状であり、臨床症状による診断である。但し、この病状がほかの肺疾患や心疾患に起因する場合は除外される。一



正常肺

気腫肺

図1 マウスの正常肺と肺気腫モデルの肺

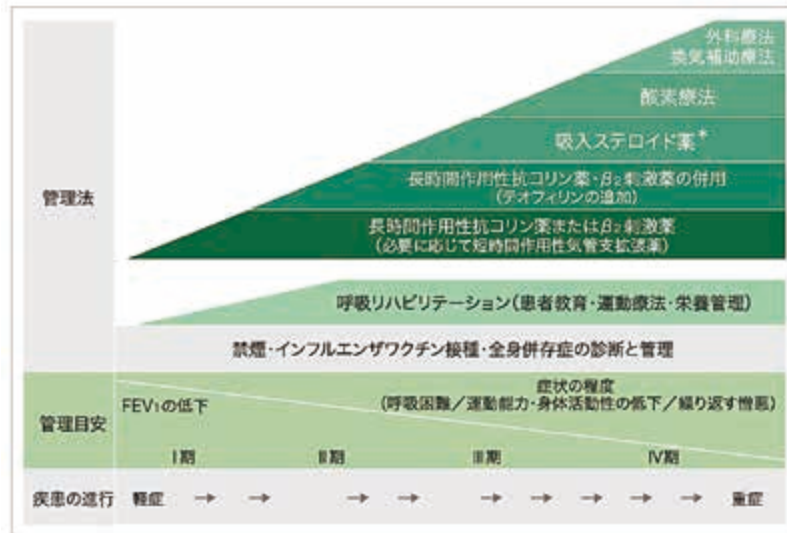
方、肺気腫は、「終末細気管支より末梢の気腔が肺胞壁の破壊を伴いながら異常に拡大しており、明らかな線維化は認められない病変」のことであり、病理形態学的な診断である。したがって、慢性気管支炎と肺気腫は、診断の視点や根拠が全く異なっているため、両者は独立した疾患ではなく共存しうる病態である。さらに、COPDの診断には、固定性気流閉塞が存在することが定義に盛り込まれているため、気管支拡張薬吸入後の一秒率が70%未満であることが必須条件である。慢性気管支炎と肺気腫の定義には、呼吸機能の概念は含まれておらず、気流閉塞の存在は問われていないために、慢性気管支炎と肺気腫の中には呼吸機能が保たれCOPDの診断には至らない症例が存在する。特に慢性気管支炎においては、喀痰症状は主に中枢気道の気管支腺や杯細胞からの過分泌に由来するため、閉塞性換気障害の首座である末梢気道の病変が乏しい場合には、喀痰症状が顕著であっても一秒率が正常となりうることに注意を要する。国内で普及しているCOPDの診療ガイドラインである日本呼吸器学会の「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」（以下、JRS COPDガイドライン）<sup>3)</sup>のCOPDの定義は、「タバコ煙を主とする有害物質を長期的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さまざま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。」となっており、ここには慢性気管支炎の病名は使われておらず、末梢気道病変の存在が強調されている。

COPDの病態のうち気腫性病変は、好中球などから放出されるプロテアーゼにより肺胞壁の破壊が生じ気腔が拡大することで生じ、肺弾性収縮力の低下が認められる。マウスの肺気腫モデルの肺（気腫肺）と正常肺の組織像

を示す（図1）。正常肺では、きめの細かな網目状の肺胞構造が確認できるが、気腫肺では、肺胞壁が破壊されて拡大し粗造な構造となっていることが理解される。したがって、COPDでは肺胞の表面積、並びに血管床が減少する。一方、末梢気道病変としては、好中球を主体とした慢性炎症が存在し、浮腫および線維化による気道壁肥厚と気道粘液の過剰分泌が認められるようになる。さらに、気道周囲に付着し気道壁を外側へ牽引している肺胞壁（alveolar attachment）が断裂・減少することで、気道内腔が閉塞しやすくなる。このため換気障害が生じ、肺胞の表面積や血管床の減少と相まってガス交換障害をきたす。

COPDは喫煙習慣が最大の危険因子となって発症する生活習慣病であり、喫煙者の15~20%がCOPDを発症する。そして年齢や喫煙量の増加とともに発症リスクは増大し、高齢の喫煙者では約50%がCOPDを発症し<sup>4)</sup>、60 pack-years以上の重喫煙者では約70%が発症する<sup>3)</sup>。一方、重喫煙者の中にはCOPDを発症しない人も存在するため、喫煙感受性を規定する遺伝子の存在が想定されている。その候補遺伝子の一つとして、酸化ストレスから細胞を防御するストレス応答タンパク質であるヘムオキシゲナーゼ（HO）-1が挙げられる。HO-1の遺伝子多型が肺気腫の発症リスクに関連することが報告されているため<sup>5)</sup>、私たちはHO-1による肺気腫抑制のメカニズムを検討した<sup>6)</sup>。マウスの肺気腫モデルにおいて、アデノウイルスベクターを用いて肺にHO-1を高発現させることで、tumor necrosis factor（TNF）- $\alpha$ やinterleukin（IL）-6などの炎症性サイトカインの産生が抑制され、さらには好中球の遊走因子であるkeratinocyte-derived chemokine（KC）も抑制されて好中球性炎症が制御されること、一方では抗炎症性サイトカインであるIL-10の産生が増加することも作用して肺の気腫化が抑制される可能性を報告した。

また、ビタミンDに特異的に結合してビタミンDの運



重症度は FEV<sub>1</sub>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用ステロイド薬や喀痰調整薬の追加を考慮する。

図2 安定期COPDの管理  
(文献3から転載)

搬を担っているビタミンD結合タンパク質（VDBP）の遺伝子多型とCOPD発症との関連が報告されているため、最近私たちはVDBPのgenotypeとCOPD発症リスクの関連についてメタ解析を行い検証した<sup>7)</sup>。COPD発症への関与が疑われるVDBPの遺伝子多型として、1F、2および1Sの3つのアレルが存在しており、1F-1F genotypeのオッズ比は2.64であり、COPD発症に関与していると考えられた。一方、2-2は有意ではないものの、発症に対して抑制的に働く可能性が示唆された。

## COPDの診断

COPDの診断には、気管支拡張薬入後のスパイロメトリー（呼吸機能検査）で一秒率が70%未満であることを確認することが必須条件である。但し、確定診断には、気管支喘息をはじめとした気流閉塞をきたす他疾患を除外することが必要である。COPDの早期診断のためには、スパイロメトリーが最も有用である。COPDの症例の多くが未診断である主な理由として、軽症や中等症では自覚症状が乏しく、病状がゆっくり進行するために喫煙を継続してしまい、病状が高度に進行し日常生活に支障をきたすようになってから医療機関を受診する患者が多いことが挙げられる。胸部レントゲン写真や安静時の動脈血酸素分圧（または経皮的動脈血酸素飽和度）は軽症・中等症では正常なことが多いため、COPDの早期診断には、症状の有無にかかわらず、40歳以上の喫煙者（喫煙歴が20年以上）に対して、COPDを疑いスパイロメトリーを実施することが推奨される。

COPDの病期分類は、予測一秒量に対する比率（対標

準一秒量：% FEV<sub>1</sub>）を用いる。病期は、以下の4段階に分類される。I期：軽度の気流閉塞（% FEV<sub>1</sub> ≥ 80%）、II期：中等度の気流閉塞（50% ≤ % FEV<sub>1</sub> < 80%）、III期：高度の気流閉塞（30% ≤ % FEV<sub>1</sub> < 50%）、IV期：きわめて高度の気流閉塞（% FEV<sub>1</sub> < 30%）。これらはGOLD（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease）の気流閉塞の重症度分類と一致しており、病期分類I～IV期がそれぞれGOLD 1～4に対応する<sup>8)</sup>。病状の評価に際しては、気流閉塞の重症度である病期のみならず、自覚症状や運動耐容能、併存症の有無や増悪頻度などから総合して重症度を判断する必要がある。

## COPDの管理

JRS COPDガイドラインでは、COPDの管理目標として以下の6つを挙げている<sup>3)</sup>。①症状およびQOLの改善、②運動耐容能と身体活動性の向上および維持、③増悪の予防、④疾患の進行抑制、⑤全身併存症および肺合併症の予防と治療、⑥生命予後の改善。①と②は現在の病状の改善であり、③～⑥は将来のリスク軽減を目指すものである。近年のCOPD治療薬の進歩によりこれらの管理目標の達成が可能になってきたが、将来のリスク軽減に対する薬物療法の効果はまだ不十分である。管理目標の達成のためには、薬物療法に加えて、非薬物療法も重要である。疾患の進行抑制のためには、タバコ煙からの回避が最も重要であり、禁煙指導を最優先させる。そして、呼吸リハビリテーション（患者教育、運動療法、栄養療法）、必要に応じて酸素療法、換気補助療法、外科療法を行う。さらに、併存症の予防・治療を行うことも

忘れてはならない<sup>9)</sup>。COPDの重要な併存症の一つに抑うつがある。私たちは、外来通院中のCOPD患者において、抑うつの併存状況を調査したところ、40%近くのCOPD患者に抑うつが併存していることが判明し、抑うつの発症リスクは呼吸困難の程度や重症度と相関していた<sup>10)</sup>。さらに、抑うつの存在は、COPDの増悪とも関連し<sup>11)</sup>、病態に悪影響を及ぼすため、抑うつを早期に診断し適切な治療を行うことが重要である。

## 薬物療法

現在、安定期COPDの管理における薬物療法の基本は、気管支拡張療法となっている<sup>12)</sup>。疾患の進行に伴い段階的に治療を増強するのが原則である(図2)。強い労作時のみに呼吸困難があるときは、労作前に短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(SABA)または短時間作用性抗コリン薬(SAMA)を吸入する。これらを労作前に投与することで、動的過膨張が改善され、運動耐容能が向上して呼吸困難の軽減が期待できる。通常の労作時に呼吸困難がある場合には、長時間作用性抗コリン薬(LAMA)または長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(LABA)を投与する。医療機関を受診する多くの患者がこの病状に該当すると考えられる。LABAは、COPDの安定期の治療において、LAMAと並び第一選択薬となっている。両者の選択に際し、LAMAは閉塞隅角緑内障と前立腺肥大等による排尿障害がある場合は禁忌である。一方、心血管疾患や不整脈等の併存症がある場合のLABAの投与は、病状を踏まえて慎重に判断する。さらに、LAMAあるいはLABA治療下において、自覚症状の改善に乏しい場合や呼吸機能低下が著しい場合、頻回の増悪をきたす場合は、両者の併用を行う。テオフィリンの追加が有効の場合がある。また、概ね病期がⅢ期以上で、LAMAとLABAを併用しても頻回の増悪を繰り返す患者では、吸入ステロイド薬(ICS)の追加を検討する。ただし、喘息合併症例では、薬物療法開始時からICSを投与する。

近年、LAMAと同等以上の自覚症状と呼吸機能の改善効果を有する新規LABAが診療の現場に登場したことで<sup>13)</sup>、JRS COPDガイドラインにおいて、LABAはLAMAと並んでCOPD治療の第一選択薬となった<sup>3)</sup>。しかし、安定期の薬物療法においては、自覚症状と呼吸機能の改善に加えて増悪の予防も重要な目標となる。増悪はCOPD患者のQOLや呼吸機能を低下させ、生命予後を悪化させるため、増悪の予防は前述のようにCOPDの管理目標の一つとなっている<sup>3)</sup>。薬物療法の主軸をなすLAMAとLABAは、ともに増悪の予防効果を有するが、これまでLAMAがLABAより増悪の予防効果に優れていることが報告されており<sup>14)</sup>、新規LABAではその差が縮まっているもののLAMAを凌駕するには至っていない<sup>15)</sup>。さらに、生命予後の改善においては、LAMAに関してはUPLIFT

試験によるエビデンスが存在するものの<sup>16)</sup>、LABAに関してはエビデンスがなかった。最近私たちは、多施設共同ランダム化比較試験であるNational Emphysema Treatment Trial (NETT)のデータの2次解析によりLABAにも生命予後改善効果があることを明らかにした<sup>17)</sup>。

ICSは、概ね病期がⅢ期以上のCOPDでは、増悪に対する予防効果が認められており<sup>8)</sup>、増悪を繰り返すⅢ期以上の症例において、LAMAやLABAに追加して用いられる。JRS COPDガイドラインでは<sup>3)</sup>、基本的にICSは、LAMAとLABAの併用に追加して用いること(Triple therapy)を推奨しているが、診療の現場ではICSがLAMAとLABAの併用(LAMA/LABA配合剤)に先行してICS/LABA配合剤として用いられることが多い。この背景には、LAMA/LABA配合剤の登場する前にICS/LABA配合剤が存在し投与可能であったことがあるが、非専門医においては喘息との鑑別や喘息の合併の除外が困難である症例が少なくないことも影響していると考えられる。さらに、GOLDのドキュメントにおいても、気流閉塞が強く、増悪リスクの高いカテゴリーCとDの患者に対して、LAMAとLABAの併用ではなくICSとLABAの併用を第一選択薬として推奨している<sup>8)</sup>。しかしながら、私たちの行ったLAMA/LABAとICS/LABAのCOPDに対する治療効果を比較したランダム化比較試験のメタ解析では、LAMA/LABAの方がICS/LABAより、呼吸機能の改善、増悪の抑制、肺炎の発症が低い点において優れていた<sup>18, 19)</sup>。

これまでの検討において、LAMAとLABAにICSを併用した最強の薬物治療であるTriple therapyでも、増悪の予防効果は40%程度に留まっている<sup>20)</sup>。また、増悪歴のある重症のCOPD患者に対してTriple therapyを開始したのち、段階的にICSを中止しても増悪頻度が増加しなかったとの二重盲検並行群間比較試験の結果が報告されており<sup>21)</sup>、ICSのCOPDの病態制御における有用性については更なる検討が必要である。さらにICSは、吸入薬であるものの長期間継続投与を行うことで、局所のみならず全身性の副作用が問題となりうる。ICSの継続により肺炎リスクが増加することが知られており<sup>22)</sup>、注意が必要である。呼吸器感染症はCOPDの増悪を惹起し、ADLや予後にも悪影響を与える可能性がある。肺炎に関連した死亡、総死亡の増加にはICSはほとんど影響しないと考えられている<sup>22)</sup>が、いったん肺炎を発症するとCOPDの病態悪化やADLの低下が生じ、予後不良につながる可能性があるため、ハイリスク症例では、適応を慎重に判断することが重要である。また、呼吸器感染症のリスク診断においては、喀痰培養検査を実施し、定着菌の確認や抗酸菌感染症の除外が重要である。そしてICS開始後には、呼吸器感染症の発症に十分注意を払うことが必要である。特に肺炎を繰り返す場合には、併存症や誤嚥の可能性も含め肺炎を起こしやすい患者背景の精査を行ったう

えで、ICSのリスクとベネフィットを再度評価し継続の判断をすべきである。

一方、経口ステロイド薬については、現在長期管理薬として推奨されておらず、私たちは前述の共同ランダム化比較試験であるNETTのデータを用い2次解析を行い、経口ステロイド薬の長期投与はCOPDの予後を悪化させることを報告している<sup>23)</sup>。

現在の薬物療法では、COPDの病態の制御が不十分であり、新たな治療戦略の開発が不可欠である。COPDの病態の本質である気道炎症は、増悪の起こしやすさや病状の進行と密接に関与することが明らかにされており、今後は慢性炎症をターゲットとした治療戦略がCOPDの病態コントロールのための切り札となると考えられる<sup>24, 25)</sup>。COPDに対する抗炎症治療薬として現在最も期待されるのがphosphodiesterase (PDE) 4 阻害薬である。PDE 4は、気道の炎症性細胞や構成細胞に広く存在しており、細胞内セカンドメッセンジャーであるcyclic AMP (cAMP) を5'-AMPに分解する酵素である。PDE阻害薬は、cAMPの分解を抑制し細胞内濃度を高めることで、気道炎症の抑制や気管支拡張作用を発揮する。選択的PDE 4阻害薬であるroflumilastは、欧米を中心に日本を除くアジア各国で既に販売されており、増悪を繰り返す慢性気管支炎タイプの重症以上のCOPD治療において併用され、呼吸機能の改善と優れた増悪の予防効果を示している<sup>26)</sup>。COPDの増悪時には、好酸球性気道炎症が惹起されることが知られており、好酸球が病態悪化に寄与している可能性が示唆されている<sup>27)</sup>。これに関して、私たちはPDE 4阻害薬が好酸球の遊走を阻害する作用を有することを報告しており<sup>28)</sup>、好酸球性気道炎症の抑制がPDE 4阻害薬による増悪抑制のメカニズムの一つとして重要であると考えている。

また、HMG-CoA還元酵素阻害薬であるスタチンは、現在脂質異常症の治療薬として広く用いられているが、コレステロールの合成阻害作用に加え、抗酸化作用、抗炎症作用、免疫修飾作用などの有益な影響を生体にもたらすことが知られており、COPDにおいても慢性の全身性炎症に対する有用性が期待されている。私たちは、これまでに報告された臨床研究のメタ解析を行い、スタチンがCOPDの生命予後を改善させる可能性を示した<sup>29)</sup>。

今後登場する可能性のあるCOPDにおける炎症抑制を目的とした新規治療薬としては、p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK)、phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3K)などに代表されるキナーゼ、酸化ストレスおよびプロテアーゼを標的とした薬剤、receptor for advanced glycation end products (RAGE) 阻害薬などがあり、一部の薬剤では既に臨床試験が行われている<sup>30)</sup>。このような抗炎症作用を有する薬剤が経口投与される場合には全身性の抗炎症効果が期待できるため、COPDにお

ける気道局所のみならず全身性炎症の制御にも有用であると考えられる。

## 非薬物療法

COPDの非薬物療法として、最も重要なのが禁煙である。喫煙はCOPDの最大の危険因子であり呼吸機能を低下させるが、禁煙により呼吸機能の低下が抑制され、死亡率が減少することが知られている<sup>31, 32)</sup>。

呼吸リハビリテーションは身体活動性の向上と維持に有効であり、COPD患者の日常の呼吸困難などの症状を緩和し、運動耐容能、健康関連QOLや日常生活動作を改善することが知られている<sup>33)</sup>。身体活動性の低下はCOPDの予後に相関し死亡予測因子として最も重要であることが近年報告されたため<sup>34)</sup>、身体活動性の維持および向上に大きな関心が寄せられている。身体活動性は、生活活動の状態であり、日常の生活において身体を動かすことである。身体活動性については、21世紀における国民健康づくり運動、「健康日本21」の中でも「身体活動」として取り上げられており、COPDに限らず国民全体の健康づくりや生活習慣病の予防、寝たきりや死亡の減少にも重要であることが示されている<sup>35)</sup>。

COPD患者において呼吸器感染症は増悪の原因として最も重要であり、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種が推奨される。65歳以上に対するインフルエンザワクチンの接種は、インフルエンザや肺炎による入院を30%減少させ、死亡率を50%減少することが明らかにされている<sup>36)</sup>。肺炎は生命予後に直結する合併症として予防が重要である。私たちは、COPDを含む慢性呼吸器疾患により通院中の60歳以上の約1400名の患者において、肺炎球菌ワクチン(23価肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチン；PPSV23、ニューモバックス<sup>®</sup>)接種による肺炎の予防効果について検討した<sup>37)</sup>。その結果、呼吸器感染症の既往が接種前1年間になく、慢性呼吸不全を合併したハイリスク患者においてのみ肺炎の予防効果が認められた。これまで肺炎球菌ワクチンによる高齢者における市中肺炎の予防効果を示したランダム化比較試験はなかったが、最近オランダで8万5000人の65歳以上の高齢者を対象にした、肺炎球菌ワクチン(13価肺炎球菌結合型ワクチン；PCV13、プレベナー13<sup>®</sup>)接種による市中肺炎に対する予防効果を検討した二重盲検ランダム化比較試験(CAPiTA試験)の結果が報告され<sup>38)</sup>、ワクチン血清型による菌血症を伴わない市中肺炎および侵襲性肺炎球菌感染症の発症の抑制効果が4年間にわたり認められた。よってPCV13は、高齢者のCOPDにおいても肺炎の発症予防に有用であると考えられる。COPDでは肺炎に罹患すると重症化する可能性があるため、PPSV23とPCV13の併用を積極的に考慮すべきと考える。PCV13は国内でも2014年6月に65歳以上の成人に適応拡大され、

現在接種可能な肺炎球菌ワクチンは、PPSV23とPCV13の2種類となり、両者の併用が可能になった。米国の予防接種諮問委員会（Advisory Committee on Immunization Practices; ACIP）は、これまでに肺炎球菌ワクチンの接種歴が無い65歳以上の成人に対して先にPCV13を接種し、6～12か月の間隔（2015年6月、ACIPは6～12か月から12か月以上への変更を発表）でPPSV23を接種（PCV13-PPSV23連続接種）することを推奨している<sup>39）</sup>。これによって免疫原性が高いが、血清型カバー率が低いPCV13にPPSV23を追加接種することで、肺炎球菌ワクチンとしての血清型カバー率が拡大され、肺炎球菌ワクチンの予防効果が増強する可能性が期待される。尚、PPSV23の接種歴がある65歳以上の成人の場合では、12か月以上の間隔でのPCV13の追加接種を推奨している。

## おわりに

平成25年度から始まっている「健康日本21（第二次）」の基本方針の一つに「生活習慣病の発症予防と重症化予防の徹底」があり、COPDはがん、循環器疾患、糖尿病とともに対象疾患に選定されている。しかし、COPDの国民の認知度は極めて低く、GOLD日本委員会によるCOPD認知度把握調査によると、名前を知っているだけの人も含めてCOPDの認知度はわずか25%に過ぎなかった（2011年12月調査）。このため、COPDの認知度を2022年までには80%に引き上げることも今回の取り組み目標となっている。この認知度が向上することで、早期診断と禁煙によるCOPDの発症予防につながることを期待したい。さらには、治療薬の進歩によりCOPDは治療可能な疾患となったものの、生命予後の改善、増悪の予防および病態の進行抑制等においては、未だ十分な効果が得られていない。今後全身性炎症をコントロールする薬剤の開発、そして近い将来には破壊された肺や気道リモデリングに対する再生医療の導入など、取り組むべき課題が山積されている。

## 文 献

- 1) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, Takahashi K, Nishimura K, Ishioka S, Aizawa H, Zaher C: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology*, **9**: 458–465, 2004.
- 2) World Health Organization: The 10 leading causes of death in the world. [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>]
- 3) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第4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4版。メディカルビュー社、東京、2013.
- 4) Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, Larsson LG, Andersson S, Sandström T, Larsson K: Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies: Not 15 but 50% of smokers develop COPD? -Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*, **97**: 115–122, 2003.
- 5) Yamada N, Yamaya M, Okinaga S, Nakayama K, Sekizawa K, Shibahara S, Sasaki H: Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to emphysema. *Am J Hum Genet*, **66**: 187–195, 2000.
- 6) Shinohara T, Kaneko T, Nagashima Y, Ueda A, Tagawa A, Ishigatsubo Y: Adenovirus-mediated transfer and overexpression of heme oxygenase 1 cDNA in lungs attenuates elastase-induced pulmonary emphysema in mice. *Hum Gene Ther*, **16**: 318–327, 2005.
- 7) Horita N, Miyazawa N, Tomaru K, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T: Vitamin D binding protein genotype variants and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology*, **20**: 219–225, 2015.
- 8) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. updated 2016. [[http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report%202016.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report%202016.pdf)]
- 9) 金子 猛：トピックスⅢ. COPD病態・治療 併存症、特集 COPD（慢性閉塞性肺疾患）：内科医の診断と治療の向上を目指して。内科学会雑誌, **104**: 1089–1097, 2015.
- 10) Horita N, Kaneko T, Shinkai M, Yomota M, Morita S, Rubin BK, Ishigatsubo Y: Respir Care. Depression in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study, **58**: 1196–1203, 2013.
- 11) Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA: Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur Respir J*, **32**: 53–60, 2008.
- 12) 金子 猛：慢性閉塞性肺疾患（COPD）。今日の治療指針。医学書院、東京、310–315, 2015.
- 13) Donohue JF, Fogarty C, Lötval J, et al.: Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*, **182**: 155–162, 2010.
- 14) Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al.: Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, **364**: 1093–1103, 2011.
- 15) Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al.:

- INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE) : a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*, **1** : 524 – 533, 2013.
- 16) 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.
- 17) Horita N, Miyazawa N, Morita S, Kojima R, Kimura N, Kaneko T, Ishigatsubo Y: Long-acting beta-agonists reduce mortality of patients with severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease: a propensity score matching study. *Respir Res*, **14**: 62, 2013.
- 18) Horita N, Kaneko T: REVIEW. Role of combined indacaterol and glycopyrronium bromide (QVA149) for the treatment of COPD in Japan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, **10**: 813 – 822, 2015.
- 19) Horita N, Miyazawa N, Tomaru K, Inoue M, Kaneko T: Long-acting muscarinic antagonist + long-acting beta agonist versus long-acting beta agonist + inhaled corticosteroid for COPD: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 2015 Aug 3 .
- 20) Miravittles M, Anzueto A: Insights into interventions in managing COPD patients: lessons from the TORCH and UPLIFT studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, **4** : 185 – 201, 2009.
- 21) Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al.: Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, **371**: 1285 – 1294, 2014.
- 22) 金子 猛 : 呼吸器疾患におけるステロイド療法の実践. COPD. 副作用とその対策. 呼吸器疾患のステロイド療法実践マニュアル (東田有智編). 南江堂, 東京, 75 – 78, 2014.
- 23) Horita N, Miyazawa N, Morita S, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T: Evidence suggesting that oral corticosteroids increase mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*, **15**: 37. 2014.
- 24) 金子 猛 : COPDの最新情報, 増悪に関する最新の知見. 日本呼吸器学会誌, **3** : 352 – 357, 2014.
- 25) 金子 猛 : COPDの病態の理解と治療の進歩. 呼吸器疾患文献レビュー2014 – 2015 (橋本修編). 学研メディカル秀潤社, 東京, 72 – 87, 2014.
- 26) Rabe KF: Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*, **163**: 53 – 67, 2011.
- 27) Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K: Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, **25**: 640 – 646, 2005.
- 28) Kaneko T, Alvarez R, Ueki IF, Nadel JA: Elevated intracellular cyclic AMP inhibits chemotaxis in human eosinophils. *Cell Signal*, **7** : 527 – 534, 1995.
- 29) Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Ueda A, Kaneko T: Statins reduce all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Respir Res*, **15**: 80, 2014.
- 30) 金子 猛 : 特集 呼吸器疾患治療の標的分子COPD. 呼吸と循環, **63**: 298 – 303, 2015.
- 31) Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P, et al.: Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA*, **272**: 1497 – 1505, 1994.
- 32) Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group: The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*, **142**: 233 – 239, 2005.
- 33) Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Chest*, **112**: 1363 – 1396, 1997.
- 34) Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H: Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*, **140**: 331 – 342, 2011.
- 35) 厚生労働省. 健康日本21: 身体活動・運動 [http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21\_11/b2.html]
- 36) Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E: Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med*, **357**: 1373 – 1381, 2007.
- 37) Inoue S, Watanuki Y, Kaneko T, Sato T, Miyazawa N, Kaneko T, Ishigatsubo Y, Morita S, Natsumeda Y, Mizushima S: Heterogeneity of the efficacy of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine caused by various underlying conditions of chronic pulmonary disease in older patients: prospective cohort study. *BMJ Open*, **1** : e000105, 2011.
- 38) Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al.: Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*, **372**: 1114 – 1125, 2015.

- 39) Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al.: Use of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) . MMWR Morb Mortal Wkly Rep, **63**: 822 – 825, 2014.

**Abstract**

WHAT IS COPD (CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE),  
THE WORLD'S THIRD LEADING CAUSE OF DEATH ?

Takeshi KANEKO

*Department of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine*

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), is a common disease but is not well recognized, and underdiagnosed, is characterized by persistent airflow limitation ( $\%FEV_1 < 70\%$  after inhalation of bronchodilator). Respiratory function impairment is associated with a chronic inflammatory response in the peripheral airways and pulmonary parenchyma mainly due to long-term cigarette smoke exposure. Symptoms include cough, sputum, and dyspnea.

The mainstays of drug therapy of stable symptomatic COPD are inhaled bronchodilators (long-acting  $\beta_2$ -agonists and long-acting muscarinic antagonists), and this pharmacotherapy is generally added in a stepwise fashion. However, current pharmacotherapy is ineffective for controlling disease totally. Pharmacotherapy targeting both the airway and systemic inflammation is necessary.

Non-pharmacologic interventions are also important. Among these, smoking cessation is the most important and essential to reduce the disease progression. Pulmonary rehabilitation is effective for improving physical activity. Moreover, it has the benefit of decreasing dyspnea, improving exercise capacity, health-related quality of life, and ability of daily life. In addition, pneumococcal vaccine and an annual influenza vaccine should be offered to patients with COPD, because respiratory tract infection is the most common cause of COPD exacerbation.