



2023年6月1日放送

## COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン 2022

福島県立医科大学 呼吸器内科学  
主任教授 柴田 陽光

昨年、6月に日本呼吸器学会から COPD 慢性閉塞性肺疾患 診療と治療のためのガイドライン 2022 第6版が発刊されました。第5版は2018年に発刊されており、4年ぶりの改訂になりました。今回の第6版においては、Minds 診療ガイドラインに準拠するように配慮いたしました。COPD 安定期管理に関するクリニカルクエスチョンを設定し、それに対するシステマティックレビューを実施しました。そしてガイドライン委員による推奨決定会議を行い、各クリニカルクエスチョンに対する治療の推奨度を決定しました。本日はガイドライン第6版における主な内容と改訂点について紹介いたします。

### COPD (慢性閉塞性肺疾患) について

まず、COPD という病気について説明いたします。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などにより生ずる肺疾患であり、呼吸機能検査で気流閉塞を示す。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関与し起こる。臨床的には徐々に進行する労作時の呼吸困難や慢性の咳・痰を示すが、これらの症状に乏しいこともある」とガイドラインで定義されています。本邦において COPD の多くは長期間の喫煙習慣に起因しています。タバコ煙中の有毒成分は主に呼吸細気管支という末梢気道領域に沈着します。そのため、喫煙者では呼吸細気管支領域の周辺にマクロファージ・好中球を主体とした炎症が生じています。また、末梢気道よりさらに奥にある肺胞も破壊されることで、気腫性変化が生じて、COPD 特有の病理形態すなわち肺気腫が形成されます。喫煙者のうち、COPD は15~20%に発症すると考えられていますが、高齢重喫煙者の約半数に何らかの呼吸機能障害が認められたとする報告もごございます。長期喫煙習慣から COPD が発症するかどうかは、遺伝的な背景を元にしたタバコ煙に対する個体の感受性が関与していると考えられています。疾患の進展に伴い、徐々に進行する労作時の息切れとして症状

が顕在化します。初期には重労作や階段・坂道の歩行などで息切れを感じますが、重症化するに従って軽い労作でも感じるようになります。気道の炎症によって、咳嗽や喀痰が生じますが、特に喫煙者において、症状は顕著であります。

患者は時に、ウイルスや細菌による気道感染が原因で、気道の炎症が悪化し、COPD 増悪という状態に至ることがあります。増悪時には息切れが悪化し、咳や痰が増加し、胸部の不快感・違和感が出現し、安定期の治療変更が必要になります。この増悪という現象は一時的な症状の悪化をもたらすだけでなく、呼吸不全による入院や死亡のきっかけとなることがあります。そして頻回の増悪は死亡率の増加につながります。

さらに COPD の特徴として、安定期においても肺局所の炎症が全身に波及することによって、全身性の炎症が生じてくることです。それに伴い心・血管疾患、高血圧、動脈硬化、フレイル・サルコペニア、骨粗鬆症、消化器障害、うつ・不安、貧血など多様な併存症が生じてくることが知られています。これらの全身併存症は COPD 患者の健康関連 QOL や予後の悪化と関連しています。

## ガイドラインの意義

COPD ガイドラインを発刊する意義は何かという事についてお話しします。本邦では COPD により年間約 18,000 人が亡くなり、2019 年において男性死因の第 8 位となっています。COPD は本邦に 530 万人以上の患者がいると見積もられておりますが、実際に COPD の診療を受けているのはわずか 20 万人程度に過ぎません。つまり、COPD 患者の多くは未診断・未治療の状態であると推察されます。これは、COPD の初期における症状が、咳嗽や喀痰というありふれたものであり、労作時息切れも高負荷の運動時のみに認められることが一因であろうと思われます。また、検診時での診察や胸部レントゲン写真で診断することが難しいこともあり、発見の遅れから診断時にはすでに肺野病変・気道病変が完成し、呼吸機能が高度に低下してしまっていることも少なくありません。本邦においては多くの高齢者が高血圧症、脂質異常症、糖尿病といった生活習慣病でかかりつけ医に通院していますが、その中に相当数の COPD が潜在しています。即ち COPD は呼吸器専門医が直接診療する機会よりも、一般内科医を中心とした呼吸器非専門医が診療にあたる可能性が高い疾患と言えます。そのため、COPD ガイドラインに求められることは、非専門の医師にとっても解りやすく、そして広くガイドラインに基づいた診療が実践されることで、治療を受けた患者に利益がもたらされることにあると言えるでしょう。

## COPD の管理

ガイドラインに記載されている COPD の管理についてお話し致します。まず、目標ですが、現状の改善と将来リスクの低減という事になります。現状の改善においては、「症状および QOL の改善」と「運動耐容能と身体活動性の向上および維持」が大切です。そして将来リスクの低減においては「増悪の予防」と「疾患進行の抑制および健康寿命の延長」が大

切です。併存症もあわせて治療・管理することは大切です。本邦において、COPD 患者は必ずしも呼吸不全で死亡するとは限らず、虚血性心疾患、肺がんなどでもお亡くなりになっています。また、COPD 患者の多くはフレイルを合併しており、要介護へ移行しやすい状態にあります。そのために患者の健康状態を保持しながら生命予後を保つことが大切です。そのために、COPD を潜在している患者の中から早期診断に診断し、禁煙の達成と治療介入を含めた管理を開始することが求められます。

### 安定期 COPD の薬物療法

安定期の管理、特に薬物療法に関してご説明いたします。今回のガイドラインにおいて、システマティックレビューを行いました。薬物療法においては「安定期 COPD に対し、長時間作用型抗コリン薬 LAMA による治療を推奨するか」というクリニカルクエスチョンに対して、エビデンスの確実性 A で行うことを強く推奨するという結論になりました。これは LAMA を始めとした気管支拡張薬で治療を行うことが強く支持されるという事を意味しております。気管支拡張薬には長時間作用型  $\beta_2$  刺激薬 LABA もございますので、さらに症状が強い患者に対しては、LABA を併用、即ち LAMA と LABA の配合薬で治療すると良いでしょう。また最近では、LAMA と LABA の配合薬に吸入ステロイド ICS が配合されて、3 つの薬剤による治療も同時に行うことが可能となっています。近年の臨床試験においては、増悪を繰り返す COPD 患者に対して ICS+LABA+LAMA 3 剤による治療は、COPD 増悪と総死亡を減少させることが示されました。特に死亡の減少はこれまでの薬物治療では達成できなかった事が可能になったという点から、臨床的に大変意義が大きいと感じるところです。臨床試験のサブ解析において、3 剤配合薬の効果は末梢血好酸球数が一定水準以上ある場合に発揮されることが示されています。注意すべきは、薬剤開発時の臨床試験では厳密なエントリー基準、除外基準が設定されています。例えば、試験のエントリーには、頻回の COPD 増悪歴があり、症状や呼吸機能が一定基準より悪い必要があるわけです。臨床試験はその様な患者を集めて実施されているため、得られたエビデンスは、試験の基準を満足するような患者において担保されるもので、リアルワールドにおけるすべての患者に当てはまるものではないという点は常に念頭に置かなければなりません。3 剤配合薬では高い効果が期待できますが、同時に肺炎発症リスクが増加することも示されています。さらに、治療を受けている本邦の COPD 患者はあまり増悪を繰り返さないことが知られています。それゆえに、ガイドラインにおいてはすべての COPD 患者に対して 3 剤配合薬の使用を推奨するのではなく、増悪が頻回でかつ末梢血好酸球数が増多（目安：300 個/ $\mu$ L 以上）している患者には用いることを推奨しています。また、COPD 患者の約 25% に喘息が合併していますので、そのような症例では末梢血好酸球数に関わらず ICS+LABA、もしくは 3 剤配合薬治療を行うのが良いでしょう。

最後になりますが、COPD は気道疾患であり、治療の多くは吸入製剤が用いられます。

内服薬と異なり、吸入薬は適切な吸入手技が行われないと、有効な薬剤でも、十分な薬効が発揮されません。患者に対して繰り返して吸入指導を行うことも、COPD 治療においては極めて重要な事項であるという事を強調させていただきます。

以上、新しい COPD ガイドラインに関して解説させていただきました。