



解説【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】

SHIBATA Yoko
柴田 陽光*

はじめに

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は西暦2000年以前には、転帰を改善させる有効な治療がなく“untreatable”とされてきた。その後、長時間作用型の気管支拡張薬などの吸入薬物療法によって、症状・呼吸機能・QOL・増悪頻度が改善できるようになり、“treatable（治療可能）”と考えられるようになった。近年では長時間作用性抗コリン薬（LAMA）＋長時間作用性β2刺激薬（LABA）＋吸入ステロイド薬（ICS）によるsingle inhaler triple therapy（SITT）製剤が市販され、その高い有効性が示されている。従来治療であるLAMA＋LABA吸入療法よりも、増悪を抑制するだけでなく死亡のリスクを減じるといふ、これまでの治療薬では到達できなかった臨床的効果も期待可能となっている^{1,2)}。しかしエビデンスの元となる臨床試験には、厳密なエントリー基準、除外基準が存在する。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^{1,2)}。そのよう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全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らない。ガイドラインでは治療の方向性を示す際には、そのような点へ配慮が必要である。

2022年6月に新ガイドラインである「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（第6版）」が発刊された。第5版は2018年に発刊されているが、大きな変更点としてはMinds診療ガイドラインの基準を満たすために、クリニカルクエスチョン（CQ）を設定し、それに対するメタ

解析・システマティックレビュー（SR）を行い、推奨決定会議における委員による投票でCQに関する方針の推奨を決定していることが挙げられる。本稿においては第6版ガイドラインの概要に関して解説する。

COPD とは

COPDの多くは外因性危険因子である長期間の喫煙習慣に起因する。タバコ煙中の有毒成分は主に呼吸細気管支領域周囲に沈着する。そのため、喫煙者では呼吸細気管支領域周囲にマクロファージ・好中球を主体とした炎症が生じる^{3,4)}。また肺泡が破壊され、気腫性病変となり、COPDの病理形態が形成される。喫煙者のうちの15～20%と想定されているが、高齢重喫煙者（年齢≥70、プリンクマン指数≥600、喫煙年数≥30）の約半数に呼吸機能障害が認められたとする報告もある⁵⁾。長期喫煙習慣からCOPDを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想定される。近年のゲノムワイド関連解析等を用いた手法によって、COPD発症に関連する候補遺伝子が特定されている。海外の報告と本邦の報告では異なる遺伝子も報告されており、人種毎にCOPD発症に関連する遺伝子は異なる可能性がある⁶⁾。また、近年の様々なコホート研究によって、幼少期の喘息の既往もCOPD発症の重要な内因性危険要因であることが示されている⁷⁾。

COPDでは疾患の進展に伴い、徐々に進行する労作時の呼吸困難（息切れ）として症状が顕在化する。労作性呼吸困難は動的肺過膨張によって引き起こされ、初期には重労作や階段・坂道の歩行時などで生じるが、重症化に伴い軽い負荷でも生じるようになり、最重症例では安静時にも呼吸困難を感じるようになる。また、気道炎症は咳嗽や喀痰を生じさせる。特に現喫煙者において、咳嗽・喀痰は顕著である⁸⁾。

ウイルスや細菌による気道感染や、汚染大気の吸

Key words COPD／ガイドライン／吸入指導／クリニカルクエスチョン／管理

*福島県立医科大学医学部呼吸器内科 主任教授

入は、気道の炎症状態の悪化をもたらし、COPD増悪を引き起こすことがある⁹⁾。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、安定期の治療を変更する必要がある⁹⁾。増悪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。増悪は呼吸機能の悪化や気腫性病変の進展をもたらし¹⁰⁾、頻回の増悪は生存率の低下に直結する¹¹⁾。

COPDでは安定期においても肺局所の炎症が全身に波及することや身体活動性の低下によって、全身性の炎症が生じる。それに伴い心・血管障害、高血圧、動脈硬化、骨格筋機能障害、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する¹²⁾。

本邦における COPD と ガイドラインの意義

本邦ではCOPDにより年間約18,000人が亡くなり、男性死因の第8位となっている(2019年)¹²⁾。COPDは本邦に約530万人の患者がいると見積もられており、40歳以上の成人において8.6%がCOPDに罹患していると考えられている¹²⁾。しかし、実際にCOPDの診療が行われているのはわずか20万人程度に過ぎず、多くは未診断・未治療の状態である。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運動時のみに認められることが一因であろう。そのために、診断時には既に肺野病変・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ない。本邦においては高血圧症、脂質異常症、糖尿病といった生活習慣病で多くの国民がかかりつけ医に通院しているが、その中に相当数にCOPDが潜在していることが考えられる。即ち本疾患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当たる可能性が高い疾患と言える。そのため、本疾患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分かりやすく、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COPD患者に益がもたらされることである。

COPD 管理目標

6版においては、「疾患進行の抑制および健康寿命の延長」を、これまでの「全身併存症および肺合併症の予防・診断・治療」から改訂した(表1)⁹⁾。併存症に関する記載は表中の注釈に移動して、「現状の改善」と「将来リスクの低減」の両者に関連す

表1 ガイドライン6版におけるCOPD管理目標

I. 現状の改善*

- 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

II. 将来リスクの低減*

- ①増悪の予防
- ②疾患進行の抑制および健康寿命の延長

*：現状および将来リスクに影響を及ぼす全身併存症および肺合併症の診断・評価・治療と発症の抑制も並行する。

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から引用

るとした⁹⁾。治癒が期待できない病気においては、疾患進展を予防することが肝要である。COPDの場合、徹底した禁煙(防煙)と適切な吸入薬物療法で疾患進展を抑制することが可能である^{13,14)}。また、前述のようにSITTでは増悪頻度の高いCOPD患者における死亡リスクが低減されることも示されている^{1,2)}。本邦においてCOPD死亡の多くは、70歳代を超える高齢者に認められる¹²⁾。つまり、患者が併存症や肺がんなどの合併症で命を落とさなければ、COPD自体では比較的長寿が達成されると解釈できる。しかしながら、多くの患者はフレイルを合併しており¹⁵⁾、要介護へ移行しやすいう病態も抱えており、患者の健康状態を保持しながら生命予後を保つことが重要である。いくら治療が進歩したとは言え、診断の遅れは病期の進展をもたらしてしまう。故に、COPDの潜在している患者の中から早期診断を行い、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る。

COPD の管理方法

図1にガイドライン6版での「安定期COPD管理のアルゴリズム」を示した⁹⁾。その中心となる薬物療法においては、喘息病態の合併例と非合併例に分けて記載されている。COPD患者の約4分の1が喘息を合併し、喘息合併例ではICSを気管支拡張薬に加える必要がある。日頃からの息切れと慢性的な咳・痰がある場合、喘息合併例では「ICS+LABA」から治療を開始し、症状が十分にコントロールされない場合あるいは増悪が見られる場合は、「ICS+LABA+LAMA」にステップアップする。一方、喘息非合併例では、日頃からの息切れと慢性的な咳・痰がある場合、「LAMAあるいはLABA」から治療を開始し、症状が十分にコントロールされない場合あるいは増悪が見られる場合は、「LAMA+LABA」にステップアップする。喘息非合併例では、頻回の増悪かつ末梢好酸球数増多(目安:300個/ μ

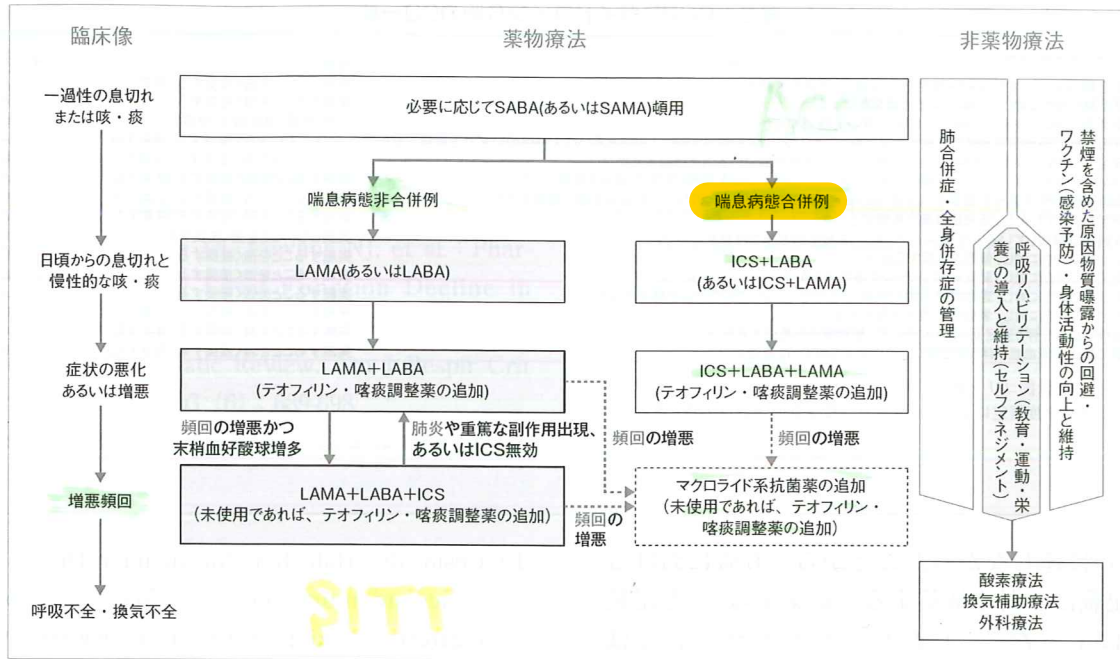


図1 安定期COPD管理のアルゴリズム

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から引用

L以上)が見られる患者には「LAMA+LABA+ICS」を使用する。なお、CAT（COPDアセスメントテスト）が20点以上やmMRC（Modified British Medical Research Council）スケールでグレード2以上で症状の強い際には、LAMA+LABA配合薬で治療を開始することも提案されている。また、必要に応じてテオフィリン・喀痰調整薬の追加も検討する⁹⁾。

増悪を繰り返すCOPD患者に対するICS+LABA+LAMA治療は増悪と死亡イベントリスクを減少させることが期待されるが、その一方で肺炎発症リスクが増加することも示されている。増悪を繰り返すCOPD患者の中でICSの効果が期待されるのは、末梢血好酸球増多が認められる場合であることが示されているため、漫然とSITT製剤を続けるのではなく、定期的な末梢血好酸球数の評価が望ましい。また、肺炎を繰り返す喘息非合併症例に対しては、ICSの中止を検討すべきである。

「吸入指導」項目の追加

COPD治療は吸入薬を中心に展開される。適切な薬物の吸入が実践されなくては、薬効は期待できない。COPD患者は高齢者が多く、患者に適した吸入デバイスの選択や吸入手技等に関する患者教育は重要である。ガイドライン6版においては「吸入指導」の項目を追加した。その中で、吸入療法の特殊性と問題点、吸入デバイスの特性、吸入薬の処方と指導の実際に関して解説している⁹⁾。吸入薬に関しては、

①吸気流速が保たれているか、②ミスト製剤使用時に同調が可能かという点は確認する必要がある。また高齢患者は吸入手技に関する理解力が乏しいことも多いため、適切な薬物吸入を達成するには複数回に亘って吸入指導を実施する必要がある。吸入指導においては薬剤師が中心的な役割を演じる必要があり、指導時に処方された吸入デバイスが患者に適しているかどうかを判断すべきである。詳細はガイドライン本体を参照していただきたい。

ガイドライン6版に

おけるCQとSR

6版の作成に当たり、15個のCQを設定し、担当委員がSRを実施した。SRの結果に基づいて、ガイドライン編集委員により推奨決定会議が開催され、各CQに対する推奨度が決められた¹⁶⁾。表2に示すように、薬物療法においては「安定期COPDに対し、LAMAによる治療を推奨するか?」というCQ2のみに対して、行うことが強く推奨されている¹⁶⁾。これまでのエビデンスで示されてきたように、LAMAはCOPD薬物療法の基本に位置付けられることは揺るぎないと考えられる。CQ4「呼吸困難や運動耐容能低下を呈する安定期COPDに対し、LAMA+LABAとLABAあるいはLAMAのいずれを推奨するか?」に関しては、エビデンスの確実性は強いものの、推奨決定会議において60%の委員が初回投票時には「LAMA+LABAを強く推奨する」に投じていたが、40%が「弱く推奨する(提案する)」に票を投じている。事前に設定された合意率の基準

表2 COPDガイドライン6版のCQ一覧

CQ	本文	推奨	エビデンスの確実性
1	安定期COPDに対するLABA使用下のSAMAの併用を推奨するか？	実施することを弱く推奨する(提案する)	A
2	安定期COPDに対し、LAMAによる治療を推奨するか？	実施することを強く推奨する	A
3	安定期COPDに対し、LAMAとLABAのいずれを推奨するか？	LAMAを弱く推奨する(提案する)	B
4	呼吸困難や運動耐容能低下を呈する安定期COPDに対し、LAMA+LABAとLABAあるいはLAMAのいずれを推奨するか？	LAMA+LABAを弱く推奨する(提案する)	A
5	安定期COPDに対し、LABA+ICSとLAMA+LABA併用療法のいずれを推奨するか？	LAMA+LABAを弱く推奨する(提案する)	B
6	LAMA/LABAでコントロール不良のCOPDに対して、LAMA/LABA治療にICSの追加を推奨するか？	実施することを弱く推奨する(提案する)	A
7	長時間作用性気管支拡張薬吸入加療中の安定期COPDに対し、テオフィリンの追加治療を推奨するか？	実施することを弱く推奨する(提案する)*	C
8	安定期COPDに対し、喀痰調整薬を推奨するか？	実施することを弱く推奨する(提案する)	C
9	好酸球の増加している安定期COPDに対し、生物学的製剤を推奨するか？	実施しないことを強く推奨する	C
10	安定期COPDに対し、禁煙を推奨するか？	実施することを強く推奨する	D
11	安定期COPDに対し、肺炎球菌ワクチンを推奨するか？	実施することを強く推奨する	B
12	安定期COPDに対し、運動療法を含む呼吸リハビリテーションプログラムを推奨するか？	実施することを強く推奨する	A
13	安定期COPDに対し、栄養補給療法を推奨するか？	実施することを弱く推奨する(提案する)	D
14	低酸素血症を伴う安定期COPDに対して、酸素療法を推奨するか？	実施することを弱く推奨する(提案する)	C
15	高二酸化炭素血症を伴う安定期COPDに対するNPPVは有効か？	実施することを弱く推奨する(提案する)	B

SAMA, 短時間作用性抗コリン薬

*テオフィリン血中濃度測定によるテオフィリン投与量の調整が必要である

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から引用

(2/3) に達しなかったことから、6版における推奨の記載は「弱く推奨する(提案する)」と記載されるに至った¹⁶⁾。しかし、ガイドラインではLAMA+LABAを押し委員も多かったことから、症状が強い場合には初期導入としてのLAMA+LABA配合薬の使用は許容している¹⁶⁾。事実、アメリカ胸部疾患学会(ATS)によるSRではstrong recommendationとされており、改訂されたGOLD2023においても、グループB(CAT10点以上もしくはmMRC 2以上)の場合には、初期治療としてLAMA+LABAが推奨されている。

最後に

COPDはcommon diseaseであり、その多くは呼吸器非専門医へ通院している。治療の中心は吸入薬によるものである。吸入薬デバイスは多岐に亘り、呼吸器非専門医にとって吸入指導はハードルが高いこともある。薬剤師の先生方には、患者への吸入指導を行うことで、COPD診療において大きな貢献していただきたい。

参考文献

- 1) Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. : Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 1671-1680.
- 2) Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. : Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020 ; 383 (1) : 35-48.
- 3) Fraig M, Shreesha U, Savici D, et al. : Respiratory bronchiolitis : a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol.* 2002 ; 26 (5) : 647-653.

- 4) Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE. : Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis.* 1980 ; 122 (2) : 265-271.
- 5) Shibata Y, Inoue S, Igarashi A, et al. : Elevated serum iron is a potent biomarker for spirometric resistance to cigarette smoke among Japanese males: the Takahata study. *PLoS One* 2013 ; 8 (9) : e74020.
- 6) Yamada M, Motoike I, Kojima K, et al. : Genetic loci for lung function in Japanese adults with adjustment for exhaled nitric oxide levels as airway inflammation indicator. *Commun Biol* 2021 ; 4 (1) : 1288.
- 7) Bisgaard H, Norgaard S, Sevelsted A, et al. : Asthma-like symptoms in young children increase the risk of COPD. *J Allergy Clin Immunol* 2021 ; 147 (2) : 569-576.
- 8) Monz B, Sachs P, McDonald J, et al. : Responsiveness of the cough and sputum assessment questionnaire in exacerbations of COPD and chronic bronchitis. *Respir Med* 2010 ; 104 (4) : 534-541.
- 9) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第6版作成委員会 編 : 第3章治療と管理. 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6版, メディカルレビュー社, 東京.
- 10) Tanabe N, Muro S, Hirai T, et al. : Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 (12) : 1653-1659.
- 11) Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. : Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005 ; 60 (11) : 925-931.
- 12) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第6版作成委員会 編 : 第1章疾患概念と基礎知識. 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6版, メディカルレビュー社, 東京.

13) Oelsner EC, Balte PP, Bhatt SP, et al. : Lung function decline in former smokers and low-intensity current smokers: a secondary data analysis of the NHLBI Pooled Cohorts Study. *Lancet Respir Med* 2020 ; 8 (1) : 34-44.

14) Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, et al. : Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2021 ; 203 (6) : 689-698.

15) Hirai K, Tanaka A, Homma T, et al. : Comparison of three frailty models and a sarcopenia model in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr Gerontol Int* 2019 ; 19 (9) : 896-901.

16) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第6版作成委員会 編 : 第4章Clinical Question. 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6版, メディカルレビュー社, 東京.