

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) Seminar、The Lancet, May 6, 2022

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2022.6

著者

•Stephanie A Christenson

Division of Pulmonary, Critical Care, University of California

•Benjamin M Smith,

Department of Medicine, Columbia University Medical Center, New York

•Mona Bafadhel,

School of Immunology and Microbial Sciences, King's College of London

•Nirupama Putcha

Pulmonary and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine

The Lancet, May 6, 2022 に慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease、COPD) が掲載されました。まさに cutting edge (最先端) のレビューです。

COPD は外来で普通に遭遇しますから是非とも押さえておきたい疾患です。過去 5 年で COPD の治療にはさほどの進歩はないのですが、サブグループに対する治療の見極めができるようになりました。Omics(総体を調べる技術)と新たな画像診断技術 (PRM) 登場により COPD の理解が進みサブグループに対して選択的な治療を行えるようになったのです。

2011 年、大きなブレイクスルー (breakthrough) がありました。COPD の病因は一つでなくバイオマーカーから 4 つの異なる原因に分かれることが判ったのです。

実はこの総説の共著者の一人、ロンドン王立大学の Mona Bafadhel の論文です。

トップジャーナル総説のすごいところはこういう世界の第 1 人者に直接執筆を頼めることです。

この辺は国内の医学雑誌では到底敵いません。彼女の研究から好酸球 (eosinophil) が高い群ではステロイドの反応が優れることが判明、ガイドラインで好酸球測定が一般化しました。つまり ICS (吸入ステロイド) が有効なのです。

また興奮するのは 2012 年の Parametric response mapping (PRM) という画像診断の登場です。これは画像による末梢気道病変のバイオマーカーのようなものでこれにより末梢気道の病理、治療への広い道 (opening avenue) が開けました。

この画像から例えば肺気腫が局限していれば気管支鏡下での肺縮小手術 (LVRS : lung volume reduction surgery) の適応患者を選べます。

つまり治療の個人化、精密医療 (precision medicine) への道が開けたのです。

The Lancet, May 6, 2022 COPD セミナーの要点は下記 17 点です。

- ① COPD 発症は遺伝 + 喫煙 + exposome (全環境暴露) が現代の概念。電子タバコ禁！
- ② 喫煙者 35 歳以後痰 ↑ は要注意！半数は遺伝と小児期曝露で成人初期から肺機能異常。
- ③ 喫煙は女性類粘膜遺伝子の methylation (CH<sub>3</sub>) 起こす。喫煙は男性より女性で影響大。
- ④ PRM で正常、末梢気道変化、肺気腫区別可能。COPD の病理、治療への道を開いた！
- ⑤ 吸入異物は末梢気道の基底細胞を再プログラミング、杯細胞、扁平上皮に変え近位気道に似る。
- ⑥ COPD で気道分泌性 IgA ↓, マクロファージ ↑, 好中球 ↑ で慢性炎症、蛋白分解酵素 → 肺気腫へ。
- ⑦ 好酸球増加する COPD では吸入ステロイド有効。老人 COPD は老化で治療困難。
- ⑧ COPD 4 つのエントタイプ : 1) バクテリア群, 2) ウイルス群, 3) eosinophil ↑ 群, 4) バイオマーカー低値群。

- ⑨ 肺の大きさに比し気道面積が小さい(dysanapsis)ことは COPD の大きなリスク。
- ⑩ COPD 診断は1秒率  $FEV_{1\%}$  (1秒量  $FEV_1$ /努力肺活量 FVC)  $< 70\%$ 。
- ⑪ 酸素は安静時  $SO_2 \leq 88\%$  で投与。安静時 89-93%, 運動時 81-89%なら投与しなくても。
- ⑫ NPPV は呼吸サポートの第 1 選択(家庭でも)。重症時の効果ははっきりしない。
- ⑬ 気管支鏡下肺縮小術は症例を選べば有効。一方弁を肺気腫の気管支に詰める。
- ⑭ 呼吸困難時 LABA,LAMA 優先, 好酸球↑時 ICS。中等以上 LABA+LAMA+ICS 有効。
- ⑮ 増悪治療にジスロマックと roflumilast(国内未)有効。顔に扇風機で呼吸困難軽減。
- ⑯ 治療手順:呼吸困難時 LABA±LAMA, 増悪時 ICS 追加,ジスロマック,roflumilast。
- ⑰ COPD で COVID-19 による増悪はあるが主要原因ではない。社会的距離、マスクによる?

## 1. COPD 発症は遺伝+喫煙+ exposome(全環境暴露)が現代の概念。電子タバコ禁!

それにしても日本の大気、川、海はずいぶんきれいになりました。

中国や韓国からの観光客が東京には青い空があると驚いています。30 年前に北京に行きましたがその頃はまだ北京秋天と言って空は真っ青でした。明の十三陵に行った時、柿の実とその背景の青空のコントラストが鮮やかだったことが今でも印象に残っています。

日本も昔は大気汚染がひどく国道 1 号を歩くと排気ガスで頭が痛くなるくらいでしたし皆平気でゴミを川に捨てていました。石原慎太郎都知事が怒りの記者会見を行いペットボトルに入った煤を会場にばらまきながら国に先駆けて都内のディーゼルトラック・バス運行を禁止した時から国内の流れが一気に変わったように思います。(you tube で見られます)小学校の同級生の家がメッキ工場でしたが川へ廃液を流せなくなって廃業しました。

香港大学の先生が伊豆に来られ、日本で海や川へゴミを不法投棄すると個人は 5 年以下の懲役または 1000 万円以下の罰金かその両者、法人の場合は 3 億円以下の罰金だと言ったらたまげていました。最近、知人がこの先生にメールしたところ香港当局から監視されているらしく全く返信がなく、どこにいるかもわからないとのことでした。中国による香港の言論弾圧には本当に胸が痛みます。

18 年間の胸部 CT フォローで戸外のオゾン、窒素酸化物(nitrogen oxide)、2.5  $\mu\text{m}$ 未満の粒子は肺気腫進行を促進することがわかりました。COPD の原因として喫煙は無論重要(crucial)ですが COPD の誘因となる全体の exposome (個人の生涯にわたる全環境曝露)に留意すべきだというのです。exposome は新たな造語です。中国、韓国のような大気汚染は exposome に大きな影響を及ぼします。COPD 初期から肺灌流低下、肺血管狭小化が起こります。

COPD は喫煙や大気汚染物質 (air pollutants) のような汚染物質吸入と、遺伝素因、発達因子 (developmental factors)、社会因子などによります。世界各地で高齢者は慢性的にこのような因子に曝露されており COPD の増加は不思議ではありません。

COPD の原因として喫煙は重要(crucial)ですが COPD の誘因となる全体の exposome (個体の生涯にわたる全環境曝露)に留意すべきだというのです。

PCR の発達で生体内分子を網羅的に調べるのが可能になりました。これを「omics 解析」と言います。Comics ではありません。対象が DNA なら genomics、mRNA なら transcriptomics、

蛋白なら proteomics、代謝産物は metabolomics という具合に語尾が-omics なのでこういう網羅的検査を「omics 解析」と言うのです。

電子タバコ (ENDS : electronic nicotine device systems) 吸入も特に思春期、若年者で COPD のリスク因子となります。電子タバコ使用者では呼吸器症状、呼吸疾患の増加、肺機能低下が見られます。ENDS は液体 (食品添加物のプロピレングリコール、植物性グリセリン、香料を混ぜたもの) を電気加熱させ蒸気を吸入 (vaping) します。ニコチンでなくてもこのような化学物質吸入そのものが COPD の原因となりえます。exposome が問題なのです。また電子タバコ使用者では禁煙率は低下し、タバコと電子タバコ併用はどちらか一つの使用よりも却ってリスクが高いというのです。

2017 年に世界の慢性呼吸器疾患患者は 5 億 4490 万人、そのうちなんと 55% が COPD とされます。2019 年 COPD は世界で死因の 3 番目で今後老化に伴い更に増加すると思われま

COPD は喫煙が最大の原因ですが非喫煙者のリスク因子には副流煙 (second-hand smoke)、職業的曝露、空気汚染、結核を含む肺感染があります。低開発国ではバイオマス (biomass: 生物体を原料とするエネルギー資源) や石炭が室内空気汚染の主な原因です。

喫煙にこれらのリスク因子が重なると COPD 進行がスピードアップします。

また宿主の遺伝因子とも相互作用して COPD の病因となり、進行します。

かつて冬に東北に行った時、囲炉裏のある古民家を見学しました。囲炉裏で枝を燃やしていたのですが部屋中煙だらけだったのには驚きました。こんな煙の中で暮らしていたのですね。

母親の喫煙のように誕生前や小児初期の曝露も COPD 発生に関連します。

国によって違いはありますが COPD は男性の 52-54%、女性の 19-24% は喫煙関連です。なお喫煙による影響は男性よりも女性で大きいのです。調理燃料や、室内換気不良の影響も女性で大きくなります。

WHO 推計では COPD 死亡の 90% は後進国、中進国 (middle-income countries) です。米国ではアフリカ系米国人は白人に比しリスクが高く、また都市部より地方の方が年齢調節死亡率が高いのです。おそらくこれは個人や隣人の社会経済的環境にもよると思われま

まとめますと COPD 発症は喫煙だけでなく遺伝と exposome (個体の生涯にわたる全環境曝露) が COPD 発症の現代の概念です。電子タバコも原因になります！

## 2. 喫煙者 35 歳以後痰 ↑ は要注意！半数は遺伝と小児期曝露で成人初期から肺機能異常。

家内が町会議員に立候補し小生も一緒に選挙活動で多くの家を訪れたのですが各家庭、皆それぞれ独特の匂いがあるのに気付きました。

特に喫煙者のいる家庭は玄関に入った瞬間に判ります。目が痛くなるくらいに臭う家もありました。

COPD は初期では気付かれず病理的にも進行してから気付かれることが多いのです。現在の研究はいかに初期に発見し進行を止め正常化するかに焦点が当てられています。

36-43 歳の喫煙者で慢性粘液分泌があると、普通肺機能が低下していき COPD を発症します。初期 COPD は 35-55 歳の中年で 50 歳前に発症、不可逆的に進行することが多いのです。COPD は 60 代以上で軽症であれば進行しません。米国で喫煙者の多くは肺機能が正常であつても COPD のいくつかの特徴(咳、痰、X線で肺気腫等)を既に示します。35 歳以上の喫煙者で痰が出始めたら COPD 進行に要注意ということです。

従来考えられていた COPD のタイムコース(trajecory、軌道)は正常肺機能だった患者が喫煙等の環境暴露により加速度的に肺機能が悪化していくというものでした。しかし 50-65 歳代でこのような経過を取るのは半数に過ぎません。残り半分は成人初期で既に肺機能が正常でなく、これは遺伝や生前あるいは出生初期からの曝露によると思われます。以後、年齢相応に肺機能が低下します。

まとめると COPD は 35 歳以後発症しますが、半数は成人初期で既に肺機能異常があり、これは遺伝や出生前・小児での環境曝露によると思われます。それ以後、加齢で機能が低下していきます。喫煙者で 35 歳以後、痰が出始めたら要注意です。

### 3. 喫煙は女性類粘膜炎遺伝子の methylation(CH<sub>3</sub>)起こす。喫煙は男性より女性で影響大。

昔の映画を見ると隣に人がいても平気でもうとうとタバコを吸っている場面が当たり前に出てくるのにはつくづく時代を感じます。父は終戦後カザフスタンの捕虜収容所にいました。食料も乏しく飢餓状態であるにも関わらずタバコは配られました。父は吸わなかったので喫煙者からタバコと食料を替えて欲しいとよく頼まれたそうです。堪えられぬくらい空腹なのに食料と引き換えにしてまでも喫煙したいのかと大変驚いたとのことでした。

そう言えば患者さんに樺太(サハリン)の西岸、西柵丹生まれの方がいます。御両親は服の仕立てをされていました。昭和 12 年(1937)生まれで 20 年にソビエト軍が侵攻してきました。街からは避難していたのですが食料もなく軽機関銃を向けるソ連軍兵士に向かって両親と両手を挙げて投降しました。父親から「撃たれるから決して後ろを向いて逃げるな」と言われたそうです。家に帰ったところ家の中はすっかり荒らされ、一番驚いたのはソ連兵が陶器製のおまる(便器)を食器がわりに使っていたことでした。金目のものはおおかた略奪されました。

しかし仕立ての技術は重宝されて昭和 24 年にやっと日本に帰ることができました。4 年間は小学校も通えず日本に帰ってからずいぶん苦勞されたそうです。小生の父も社会主義国では旋盤工のような技術者は優遇される。必ず技術を身に付けよというのが口癖でした。

サハリン帰りの人達が編集した本を貸して下さったのですが、戦前サハリンでは国内と変わらず近代的な生活が営まれ高等教育も普及していたことに大変驚きました。小生ロンドンに行った時、飛行機がサハリン西方を通過しサハリン西海岸がよく見え、あのあたりに住まわれていたのだなあ胸が熱くなりました。この方は三菱商事のガス開発サハリン 2 プロジェクト(三井、三菱、Shell、ロシア国営ガス会社 Gazprom の共同事業)もよく知っていました。いまはもう故郷を訪ねることもできません。

喫煙は男性よりも女性で影響が大きいのだそうです。意外にも遺伝子は COPD 罹患、その不均一性(heterogeneity)と関係します。

肺機能や COPD での遺伝性は意外に高く 38-50%と推定されます。

GWAS(genome wide association studies)によると COPD に関与する遺伝子には HHIP、FAM13A を始め 279 の variants が肺機能遺伝性の 13.1%に関わります。関わる遺伝子はたくさんありますが、一つ一つの遺伝子に関わる COPD リスクは小さいのです。しかし稀な遺伝子変異でも、SERPINA1( $\alpha$  1-antitrypsin 欠損に関連)などのように重大な影響を及ぼすことがあります。

環境暴露と遺伝がどう相互作用があるのか、epigenetic の関連が活発に研究されています。Epigenetic とは DNA の遺伝子配列の変化でなく、遺伝子が methylation (CH<sub>3</sub> 付加) 程度の変化でそれが遺伝子発現、子孫に継承されていくことを言います。epigenetic とは「遺伝暗号を越えて」というような意味です。

喫煙は肺や血液で methylation を起こします。

遺伝子 CYP1B1 の methylation は女性頬粘膜で生体異物(xenobiotic : 生体内に存在する化学物質のうち、自然には産生されないもの)の代謝に関わりますが、男性では関係がありません。女性で喫煙の影響が大きいのはこの methylation のためかもしれないと言うのです。

COPD 発症の理解には omics(生体分子の網羅的検査)、即ち transcriptome(細胞中の全ての mRNA または一次転写物、transcripts の総体)、metabolome(代謝物質のうち分子量 1000 以下の生命を構成する有機分子)、proteome(細胞内で発現している全タンパク質。微量蛋白の定量が可能となりこのデータをゲノム解析から推定されるデータと比較し同定可能となった)の分析(profiling)などが役立ちます。

まとめますと喫煙は女性で頬粘膜 gene の methylation を起こします。喫煙は男性より女性で影響が大きいのです。

#### 4. PRM で正常、末梢気道変化、肺気腫区別可能。COPD の病理,治療への道を開いた！

2012 年に PRM(parametric response mapping)という新たな肺気腫画像が発表されました。これは画像による末梢気道病変のバイオマーカーのようなもので、これにより末梢気道の病理と治療に対する広い道(opening avenue)が開けました！

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23042237/>

Galbán CJ, Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression, Nat Med 2012;2012;18;1711-15

これは吸気、呼気 CT から voxel 毎の HU(ハンスフィールド)値より正常肺(緑)、末梢肺気道障害(黄)、肺気腫(赤)の3つの部分を画像化するものです。

この画像から例えば肺気腫が限局していれば肺容量縮小手術(LVRS : lung volume reduction surgery)適応患者を選べます。下記の驚きの画像をご覧ください！

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23042237/#&gid=article-figures&pid=figure-2-uid-1>

(緑が正常、黄が fsad : 末梢気道疾患、赤が emph : 肺気腫)

Parametric response mapping (PRM)による画像分析から肺気腫に先行して末梢気道変化が起こることがわかりました。

まとめますと 2012 年の parametric response mapping の登場で正常、末梢気道変化、肺気腫区別が可能となり COPD の病理,治療への道が開かれました！

5. 吸入異物は末梢気道の基底細胞を再プログラミング,杯細胞,扁平上皮に変え近位気道に似る。

COPD 患者の肺の multi-resolution imaging ではコントロールに比し終末気管支(terminal bronchiole)は 70%少ないのだそうです。COPD 発症初期から終末気管支の数の減少と気道断面積減少が見られます。一方、非喫煙者であっても加齢とともに終末気管支数は減っていくのです。これは COPD が加齢による機械的なもの(mechanistic hypothesis)であることを支持するものです。

COPD に罹患しなくても肺は加齢により肺機能が低下していくのです。

COPD で初期変化が起こるのは 2mm 未満の末梢気道(small airway)です。

末梢気道上皮は吸入異物や細菌に対する防御を行いません。末梢気道上皮には分泌を行う分泌細胞(secretory(club)cells)があり自然免疫応答(innate immune response: 貪食)を行い、繊毛細胞(ciliated cells)が異物除去、基底細胞(basal cells)が損傷時細胞を更新(replenish)します。また粘液を産生する杯細胞(goblet cells)は異物を捉えます(trap)がふつつ末梢気道では上気道よりその数は少ないのです。

吸入異物は oxidant により末梢気道の障害を起こし、気道上皮を維持する基底細胞の再プログラミング(reprogramming)が起こり末梢気道上皮は、刺激物や細菌により曝露され防御機構を持つ近位気道に似た上皮に変化します。

喫煙により表皮成長因子と amphiregulin(成長因子のリガンド)が増加し基底細胞は扁平上皮や杯細胞に分化し分泌細胞や繊毛細胞は減少します。

この結果、新たな末梢気道、防御機構が形成され自然免疫(貪食)が変化、COPD の発症につながります。喫煙者で表皮の再プログラミングは炎症なしで起こり COPD の初期に始まると思われま。COPD が進行すると粘液増加、免疫細胞浸潤、気道肥厚が起こり肺気腫に発展します。

まとめますと、吸入異物は末梢気道の基底細胞を再プログラミングし、杯細胞や扁平上皮に変え近位気道に似てきます。

6. COPD で気道分泌性 IgA ↓,マクロファージ ↑,好中球 ↑で慢性炎症,蛋白分解酵素→肺気腫へ。

自然免疫(貪食)の変化も COPD の重要なリスク因子であり表皮の再プログラミングによります。また免疫抑制のもう一つのメカニズムは気道壁内の分泌性 IgA 低下でこれは IgA の気道表皮から気道内への移動に必要な免疫受容体の減少によります。またマクロファージと好中球数が増え慢性炎症と肺気腫を起こします。COPD で見られるマクロファージはその寿命は長くても貪食機能が劣り炎症をひどくします。

またマクロファージから蛋白分解酵素 MMP12(metalloproteinases)が分泌されます。

蛋白分解酵素による分解は肺気腫発展の中心ですが末梢気道上皮のリモデリングも同時に起こり気道の弾力に重要な elastin が減り病的 collagen が増加します。

基底膜の ECM(extracellular matrix)は多様な mediators を分泌しますがこれらも COPD では変化し蛋白分解酵素により ECM も破壊されます。

内皮細胞破壊、肺構造を支える微小血管の消失、肺気腫へと至ります。

まとめますと COPD で気道分泌性 IgA が低下、マクロファージや好中球が増加し慢性炎症が起こり、蛋白分解酵素により肺気腫へ発展します。

## 7. 好酸球増加する COPD では吸入ステロイド有効。老人 COPD は老化で治療困難。

一方、自然免疫(好中球やマクロファージのような貪食)でなく、適応免疫(T-cell, B-cell)では、液性免疫(B-cell)は重症 COPD で重要で B-cell を含む lymphoid follicles が多いようです。

細胞性免疫系には次の 4 つの反応があります。

- T1: 主にウイルスへの反応で interferon による。
- T2: 寄生虫(helminth)やアレルゲンに対して IL-4, IL-5, IL-13 の反応。
- Type17: T17:細胞外バクテリアに対して IL-17, IL22 の反応。
- T-regulatory:regulatory T cell による抗炎症。

COPD では上記の中で Type17 による炎症が起こります。つまり細胞外バクテリアに対する反応です。

一方、T2 による炎症では好酸球(eosinophil)が増加しステロイドの反応が良好です。GOLD(the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)のガイドラインでは好酸球を COPD での再発時、吸入ステロイド(ICS)有効性の指標として最初の血液バイオマーカーとして取り上げました。

一方、老人の COPD は治療が難しいのです。幹細胞の枯渇で再生能力がないことと炎症による老化(inflammageing)があるからです。

COPD は異種(heterogenous)の endotypes からなり原因、病理、治療が異なります。なお endotype とは分子生物学的な病態やその原因・机上に基づいて分類した病型です。これに対して phenotype とは臨床像の違いから分類される病型のことです。

まとめますと eosinophil が増加する COPD では吸入ステロイドが有効。老人 COPD は老化で治療困難です。

## 8. COPD4 つのエンドタイプ:1)バクテリア群,2)ウイルス群,3)eosinophil ↑ 群,4)バイオマーカー低値群。

COPD は急性悪化しこれを exacerbations(増悪)といいます。ステロイド全身投与と抗菌薬で治療します。FEV1 低下、気道の好中球増加、末梢血白血球増加がおこりその原因としてウイルスが重症では 50%、軽症では 25%で見られ、細菌も培養されます。

増悪を予測示唆する臨床的、生理学的、X 線学的マーカーはありません。

2010 年代初期まで増悪は感染性と非感染性に分類されていました。

2011年、画期的な論文が出現、COPD研究に大きなブレイクスルーが起きました。Bafadhel等は増悪時の喀痰と血清のバイオマーカーを調べ、ウイルスと細菌のPCRを行いCOPDは4群(クラスター)のエンドタイプ(分子生物学的分類に基づく分類)に分類できることを報告したのです。なおフェノタイプは症状別による分類のことで。

下記の論文ですが2022年5月31日現在、被引用数1032件で大きな注目を集めたことがわかります。Bafadhelは本日のこの総説の共著者でもあります。COPDの症状は同じですが原因、病理はひとつではなかったのです。なおフェノタイプとは症状による分類、エンドタイプとは分子生物学的分類です。Mona Bafadhelという方はtwitterもされています。彼女の研究はCOPDのガイドラインに大きな影響を与え好酸球がルーチンに計測されるようになりました。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21680942/>

Bafadhel M, Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease identification of biologic clusters and their biomarkers, Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 662-71

【BafadhelによるCOPDの4つのendotype分類】

- 1) pro-inflammatory exacerbation endotype: 気道で TNFとIL-1 $\beta$ が高い群、細菌が多い。
- 2) T1 inflammatory exacerbation endotype: 気道 CXCL10(IP-10)とCXCL11(IP-9)が高い群、ウイルスが多い。
- 3) T2 inflammatory exacerbation endotype: 気道 CCL17とIL-5が高い群。好酸球(eosinophil)が多い。
- 4) Pauci-inflammatory exacerbation endotype: 気道炎症 バイオマーカーが低値の群。

最初の3群はそれぞれ細菌、ウイルス、eosinophiliaに対応します。

Microbiome(微生物叢)がそれぞれ異なるのです。

増悪治療にステロイドが奏功するか判断に eosinophilia を使用することは有望(promising)ですが今後の評価が必要とのことです。

現在、exacerbation時の治療オプションは限られ過去40年変化していません。

しかしこの4つの群の発見により今後、炎症と微生物叢との複雑な関係が明らかにされ今後の治療につながることを期待されます。

まとめますとCOPDには4つのエンドタイプがあります。

1)細菌群、2)ウイルス群、3)eosinophil $\uparrow$ 群、4)バイオマーカー低値群の4つです。

9. 肺の大きさに比し気道面積が小さい(dysanapsis)ことはCOPDの大きなリスク。

Dysanapsisは昔からある言葉だそうですが「肺の大きさと気道の大きさの不釣り合い」を言います。Dys=unequal、anap=growthです。

COPD患者の肺のmulti-resolution imagingではコントロールに比し終末気管支(terminal bronchiole)は70%少ないのだそうです。

COPD発症初期から終末気管支の数の減少と気道断面積減少が見られます

肺の大きさに比し気道面積が小さいことは、タバコがリスクであると同じ程度に COPD のリスク因子なのだそうです。

喫煙者であるにも関わらずスパイロメトリー的に COPD でない患者はなんと気道面積が大きいというのです。これは喫煙者での COPD 発症の異質性を dysanapsis により理解できることを意味します。Dysanapsis の理解で発症初期での治療介入のヒントになるかもしれません。

まとめると肺の大きさに比し気道面積が小さい(dysanapsis)ことは COPD の大きなリスクです。

#### 10. COPD 診断は1秒率 $FEV_{1\%}$ (1秒量 $FEV_1$ /努力肺活量 FVC) $<70\%$

COPD の診断はリスク因子の存在と、spirometry での気道閉塞存在で行います。GOLD (the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) では COPD の診断は気管支拡張薬使用後に 1 秒率( $FEV_{1\%}$ )= $FEV_1$ /FVC(1 秒量/努力肺活量)  $<70\%$ です。

スパイロメトリ(肺機能検査)によるスクリーニングは全ての人に推奨されるわけでは  
ありませんが特異的症候(進行性呼吸困難、慢性咳嗽、慢性喀痰、再発性肺炎、呼吸器感染)の  
ある患者やリスク因子(環境暴露、遺伝歴、家族歴、未熟児既往、生下時低体重)では有用です。

まとめますと COPD 診断は1秒率  $FEV_{1\%}$  (1秒量  $FEV_1$ /努力肺活量 FVC)  $<70\%$ です。

#### 11. 酸素は安静時 $SO_2 \leq 88\%$ で投与。安静時 89-93%, 運動時 81-89%なら投与しなくても。

非薬物的な COPD 治療には以下のようなものがあります。

- ワクチンを打ち禁煙し、環境暴露を避ける。
- 酸素投与、NPPV
- 肺リハビリテーションは増悪後には有効ですが施行できる場所は少ないです。
- COPD での酸素投与は安静時  $SO_2 \leq 88\%$  で適応。  
家内から「なぜここで二酸化硫黄 ( $SO_2$ ) が出てくるの」と聞かれました。  
2016 LOTT trial では安静時  $SO_2$  89-93%、運動時 81-89%であれば、重症安静時低酸素に比し酸素投与はあまり重要ではありませんでした。死亡率、入院、再発と関係なかったのです。  
これから American Thoracic Society は安静時の中等度低酸素状態に対し酸素投与を推奨していません。ただしこの推奨のエビデンスレベルは高くありません。

まとめると酸素は安静時  $SO_2 \leq 88\%$  で開始します。安静時 89-93%、運動時 81-89%なら投与しなくても死亡率、入院、再発と関係ありませんでした。

#### 12. NPPV は呼吸サポートの第 1 選択(家庭でも)。重症時の効果ははっきりしない。

NPPV は挿管リスク、病院滞在が減り、呼吸困難による死亡率も低下するので呼吸サポートの第 1 選択です。しかし重症の安静時低酸素に対する NPPV の評価は甲論乙駁(決着がつかない)です。  
また家庭ケアが十分できるなら家庭での慢性的な NPPV 使用は有用です。

まとめますと NPPV は呼吸サポートの第 1 選択(家庭でも)です。しかし重症時の効果ははっきりしません。

#### 13. 気管支鏡下肺縮小術は症例を選べば有効。一方弁を肺気腫の気管支に詰める。

またへーと思ったのは、肺縮小手術が気管支鏡下でも可能となりました。

下図のように一方弁を気管支鏡下で肺気腫のある気道に詰め込んで気腫部分を縮小させるのです。

<https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/pulmonary-medicine/news/bronchoscopic-lung-volume-reduction-therapy-approved-for-severe-emphysema/mac-20451514>

Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Mayo Clinic

気管支鏡下肺縮小術 (bronchoscopic lung volume reduction) は限られたサブグループの患者では有効と思われれます。エアトラップがあること、肺リハ後も運動制限がある、禁煙しているなどが条件です。ただ素人目には、一方弁に感染を起こすことはないのか、後で弁の除去は簡単にできるのか心配になります。

まとめると、気管支鏡下肺縮小術は症例を選べば有効です。一方弁を肺気腫の気管支に詰めます。

#### 14. 呼吸困難時 LABA,LAMA 優先, 好酸球↑時 ICS。中等以上 LABA+LAMA+ICS 有効。

新たな薬物療法として COPD の長期治療に nebulised LAMA が出現しました。

これは nebulizer であって inhaler ではありません。Nebulizer はふつうの inhaler があまり効果的でない低吸気ピーク流の患者で有用かもしれないそうです。

ただしこの使用に低吸気ピーク流で判断するのが妥当かどうかは不明です。

Nebulized LAMA は国内未発売ですが米国では eFlow, 商品名 Magnair (glycopyrronium bromide) と言い携帯型で 2-3 分で吸入する LAMA です。国内シーブリ(ノバルティス社、ジブリではない)と同じ薬剤ですがシーブリは inhaler です。

ジブリと言えば小生、家内とモスクワに行った時、ガイドのユリアさんに案内してもらいました。レニングラード(現 Санкт-Петербург) 大学東洋語学科日本語コース卒でした。驚いたことに坂本龍馬のファンだそうでなんと龍馬を訪ねて高知まで行ったというのです。よもや外国人が龍馬を知っているなんて思いもよみませんでした。

ジブリ映画のファンだとかでビデオは全て持っており孫たちと一緒に見るとのことでした。

一番好きなのは「思い出ぼろぼろ」だそうです。

とくに「となりのトトロ」は日本の文化遺産だと絶賛していました。

ユリアさんはウクライナ人でした。ウクライナとロシアの関係がよくわからなかったので尋ねたところ、ウクライナの歴史を教えてくださいました。

ウクライナの首都はキエフですが、もともとロシアはキエフ公国が拠点でした。しかしモンゴルに征服されたため、首都をモスクワの東のウラジーミル(現在、観光ルート黄金の鎖)に移しその後、モスクワに移され首都がキエフに戻ることはなかったのだそうです。

ウクライナは「国境の近く」という意味で、モンゴルの攻撃を受ける可能性があるため、コサック達に給料を払って住まわせ防衛を義務付けたのです。

夜は家内とクレムリン近くのウクライナ料理店、カルチマ・タラスブーリバという店に行きました。シシャモの揚げた料理がうまいと思いました。小学生の頃、小学館の少年少女世界文学全集でウクライナ・コサックの「隊長タラスブーリバ」を読んだことがあり昔の日々が蘇ってきました。ただ気になったのは料理店で配膳係のお姉さんはてんでこ舞いなのに、呼び込みのお兄さんは暇そうにスマホを見ていることでした。社会主義国では仕事が完全に分化しているのです。日本だったらお互い助け合うところですよ。

2011年より GOLD (the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) は長期薬剤療法に、症状と exacerbation に基づく A, B, C, D による分類を採択しました。また 2019 年より初期治療とは別に、増悪と呼吸困難に照準を当てる follow-up 治療を提案しました。詳細は後述の 16 章を参照してください。

「呼吸困難をターゲット」とした治療計画は long-acting bronchodilators (LABA, LAMA) を優先し ICS (inhaled corticosteroid、吸入ステロイド) に重点を置きません。  
「増悪 (exacerbation) をターゲット」とした治療は、増悪を繰り返し血中 eosinophil  $\geq 300$  cells/ $\mu$ l (最近増悪があり治療をエスカレートする場合は  $> 100$  cells/ $\mu$ l) です。  
この時に吸入ステロイドを使用するのは、eosinophil 測定のタイミングと頻度ははっきり定められていません。血中 eosinophil 数は COPD では比較的安定しています。  
ICS を控えるのは増悪リスクが低い時や肺炎リスクが高い時です。

最近のトライアルでは中等～重症 COPD に対して 3 者併用療法即ち、ICS (吸入ステロイド)、LABA (long acting  $\beta$ 2 agonists)、LAMA (long acting muscarinic antagonists) の合剤 (テルジール、ビレストリ、エナジア) は、ICS+LABA (アドエア、シムビコート、フルティフォーム、レルベア、アテキュラ) や LABA+LAMA (ウルティプロ、アノーロ、スピオルト、ビペスぺ) より有用でした。

3 者併用 (ICS+LABA+LAMA) はとくに eosinophil 数が高い患者で増悪を減少させ二次分析では死亡率も減少させました。  
eosinophil 数が低い患者でも増悪を減らすかもしれませんが今後の研究が必要です。

まとめますと呼吸困難時 LABA、LAMA 優先です。好酸球増加時は ICS 追加します。  
中等症以上では LABA+LAMA+ICS の三者併用が有効です。

## 15. 増悪治療にジスロマックと roflumilast (国内未) 有効。顔に扇風機で呼吸困難軽減。

増悪 (exacerbation) 予防は過去 1 年で最低 2 回以上、または 1 回は入院した患者をターゲットとします。  
気管支拡張剤と ICS 以上に価値ある治療は azithromycin と roflumilast (国内未承認) だそうです。  
Azithromycin (ジスロマック) は増悪を減らし QOL が上がります。  
サブグループ解析でとくに以前の喫煙者で効果がありました。  
Roflumilast (国内未承認) は経口選択的長時間 phosphodiesterase4 阻害剤で COPD で肺炎症を抑制します。慢性気管支炎や頻回の増悪のある患者で有効です。

COPD の最終段階の緩和治療で有効なのは opiates、扇風機、酸素です。  
「扇風機？」と疑問に思い引用文献を調べたところ下記のようなものでした。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4996349/>

Air Current Applied to the Face Improves Exercise Performance in Patients with COPD

COPD 患者では呼気流が制限されエアトラップと肺過膨張を起こし呼吸困難、運動制限を起こします。呼気終末の肺容量が total lung capacity に近づき吸気量が減少し運動が制限されますが扇風機や窓で外気に当たり顔に風を当てると呼吸困難が軽減するのだそうです。10 人の研究(コントロールとして 5 人は下肢に扇風機を当てた)12 インチ(直径 30 cm)の扇風機を顔に当てると自転車エルゴメーターの運動量が 34%上昇したのです。これは dynamic hyperinflation の減少によるのではと推定しています。害はなさそうですから自宅で呼吸困難の人に試みてもよさそうです。職場ならミニ扇風機が使いそうです。

まとめますと増悪治療にジスロマックと roflumilast(国内未)が有効です。  
対症治療として顔に扇風機を当てると呼吸困難感が減少します。

16. 治療手順:呼吸困難時 LABA±LAMA, 増悪時 ICS 追加,ジスロマック,roflumilast。

GOLD(the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)による COPD 治療手順は以下の通りです。薬剤名は一般名でなく商品名で書いておきます。小生、一般名で言われると全くわからないので・・・。

### 【COPD の治療手順】

A. <特徴(trait)が呼吸困難の場合>

1) LAMA または LABA で開始、ダメなら両者併用。

LAMA:スピリーバ、シーフリ(ジフリではない)、エクリラ、エンクラッセ

LABA:スピロペン、セレベント、オンブレス、オーキシス、ホクナリン/ペラチン(内服/テープ)

LAMA+LABA:合剤ウルティプロ,アノーロ,スピオルト,ビベスピ

2) 肺リハビリ

3) 肺の過膨張があり手術可能なら手術的/気管支鏡的肺縮小手術

B. <特徴(trait)が増悪(exacerbation)の場合>

1) LAMA または LABA か,その合剤ウルティプロ,アノーロ,スピオルト,ビベスピ

好酸球増加時は

LABA+ICS 併用: 合剤アドエア,シムビコート,フルティフォーム,レルベア,アテキュラ

ダメなら 3 者(LABA,LAMA,ICS) 合剤 : テリルジー,ビレーズトリ,エナジア

2) LABA または LAMA で開始→両者合剤:ウルティプロ,アノーロ,スピオルト,ビベスピ

好酸球増加していれば LABA+ICS、

または三者合剤(LABA+LAMA+ICS):テリルジー,ビレーズトリ,エナジア

3) 上記治療に加え以前喫煙者なら azithromycin(ジスロマック)追加

4) 慢性気管支炎、FEV1<50%で Roflumilast(国内未)。

5) 重症増悪、入院必要なら呼吸リハビリ

C. <その他考慮点、重症時など>

- 1) 合併症治療  
肺高血圧、心臓疾患、心不全、不整脈、鬱、不安症、睡眠時無呼吸  
骨粗鬆症、肺癌
- 2) 禁煙
- 3) ワクチン接種
- 4) 高 CO2 治療考慮:NPPV
- 5) 酸素治療
- 6) 患者教育:吸入技術、自己管理
- 7) 肺移植考慮
- 8) 終末期の緩和治療

まとめますと治療手順は呼吸困難時 LABA±LAMA を投与し、増悪時、とくに好酸球増加時は ICS 追加します。ジスロマック、roflumilast が有効です。

17. COPD で COVID-19 による増悪はあるが主原因ではない。社会的距離、マスクによる？

COPD 患者では COVID-19 による悪化はありますが、主原因ではありません。COPD 患者では SARS-CoV-2 と結合する ACE2 受容体が末梢気道で増加しています。

また COPD 患者は inflammageing(炎症+老化)のリスクが高く加齢により末梢気道が前炎症状態にあり健康人より悪化はしやすいと思われます。

しかし他のウイルスと違い SARS-CoV-2 は COPD 増悪の主原因ではありません。

13 研究の metaanalysis でパンデミック中 COPD 増悪は 50%減少しました。

この減少は social distancing、マスク、背景での ICS 使用によるのかもしれませんが。

それでは The Lancet, May 6, 2022 COPD セミナーの要点 17 の怒涛の反復です。

- ① COPD 発症は遺伝+喫煙+ exposome(全環境暴露)が現代の概念。電子タバコ禁！
- ② 喫煙者 35 歳以後痰↑は要注意！半数は遺伝と小児期曝露で成人初期から肺機能異常。
- ③ 喫煙は女性類粘膜 gene の methylation(CH<sub>3</sub>)起こす。喫煙は男性より女性で影響大。
- ④ PRM で正常、末梢気道変化、肺気腫区別可能。COPD の病理、治療への道を開いた！
- ⑤ 吸入異物は末梢気道の基底細胞を再プログラミング、杯細胞、扁平上皮に変え近位気道に似る。
- ⑥ COPD で気道分泌性 IgA ↓,マクロファージ↑,好中球↑で慢性炎症,蛋白分解酵素→肺気腫へ。
- ⑦ 好酸球増加する COPD では吸入ステロイド有効。老人 COPD は老化で治療困難。
- ⑧ COPD4 つのエントタイプ: 1)バクテリア群, 2)ウイルス群,3)eosinophil ↑群,4)バイオマーカー低値群。
- ⑨ 肺の大きさに比し気道面積が小さい(dysanapsis)ことは COPD の大きなリスク。
- ⑩ COPD 診断は1秒率 FEV<sub>1</sub>% (1秒量 FEV<sub>1</sub>/努力肺活量 FVC) <70%。
- ⑪ 酸素は安静時 SO<sub>2</sub> ≤88%で投与。安静時 89-93%, 運動時 81-89%なら投与しなくても。
- ⑫ NPPV は呼吸サポートの第 1 選択(家庭でも)。重症時の効果ははっきりしない。
- ⑬ 気管支鏡下肺縮小術は症例を選べば有効。一方弁を肺気腫の気管支に詰める。
- ⑭ 呼吸困難時 LABA,LAMA 優先, 好酸球↑時 ICS。中等以上 LABA+LAMA+ICS 有効。
- ⑮ 増悪治療にジスロマックと roflumilast(国内未)有効。顔に扇風機で呼吸困難軽減。

- ⑩ 治療手順:呼吸困難時 LABA±LAMA, 増悪時 ICS 追加,シスロマック,roflumilast。
- ⑪ COPD で COVID-19 による増悪はあるが主原因ではない。社会的距離、マスクによる？