

## 「慢性閉塞性肺疾患」について（基礎編）

慢性閉塞性肺疾患の患者様は約 530 万人と推測されています。

慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD）は、慢性的な気道や肺の炎症により肺への空気の流れが悪くなる気流閉塞などが起こるために、呼吸困難や慢性の咳、痰などが現れる慢性の呼吸器疾患です。これまで「慢性気管支炎」、「肺気腫」と言われてきたものがほぼ含まれます。COPD は喫煙経験のある中高年に多く発症し、進行すると呼吸困難の悪化や増悪のために、生活の質（QOL）や日常生活動作（ADL）が阻害されます。

COPD：chronic obstructive pulmonary disease、QOL：quality of life

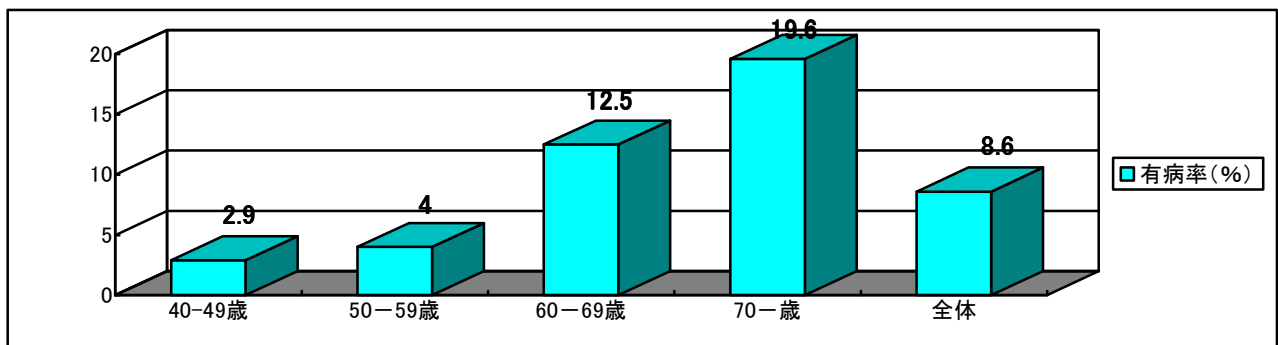
ADL：activities of daily living

### 慢性気管支炎と肺気腫

- ◆ **慢性気管支炎**：喀痰症状が年に 3 ヶ月以上あり、それが 2 年以上連続して認められる
- ◆ **肺気腫**：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

### 【COPD の患者数】

2008 年に発表された大規模な疫学調査(NICE study)によると、40 歳以上の 8.6%、約 530 万人が COPD であると推測されています。また、有病率は加齢に伴って増加し、70 歳以上では約 210 万人が COPD であると推測されています。しかし、2005 年の厚生労働省「患者調査」によると、実際に治療を受けている患者様は約 22 万人で、未治療の患者様が非常に多いことが分かります。COPD は、危険因子の回避と適切な管理により予防と治療が可能な疾患である事を考えると、潜在患者様が多いことは大きな問題です。



NICE study : Nippon COPD Epidemiology Study

## 【COPD の死亡者数】

2008 年の厚生労働省「人口動態統計」によると、COPD による死亡者数は 15,520 人で、死亡順位の第 10 位となっています。日本は喫煙率が高く、高齢化も進んでいることから、日本の COPD 患者数、死亡者数は今後も増加すると考えられています。

### —世界における COPD の動向—

COPD の有病率は、世界各国の調査において多くは 10%前後と報告されています。また、COPD は世界的な死亡及び障害の主要な原因であり、1996 年には世界の死亡順位の第 6 位でしたが、2000 年には第 4 位となっています。今後ますます COPD の患者数の増加と死亡率が高まる事が予測され、2020 年には虚血性心疾患、脳血管傷害に次ぐ死因順位の第 3 位になると考えられています

## COPD は気流閉塞を呈する進行性の疾患です。

COPD では、タバコ煙などの有害物質を吸入する事で引き起こされた炎症により、中枢気道、末梢気道、肺胞、肺血管に病変が現れます。また、炎症は全身性に波及して全身併存症の原因となります。

### COPD の定義

タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入暴露する事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ることのない気流閉塞を示す。気道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事により起こり、進行性である。臨床的には徐々に生じる体動時の呼吸困難や慢性の咳、痰を特徴とする。

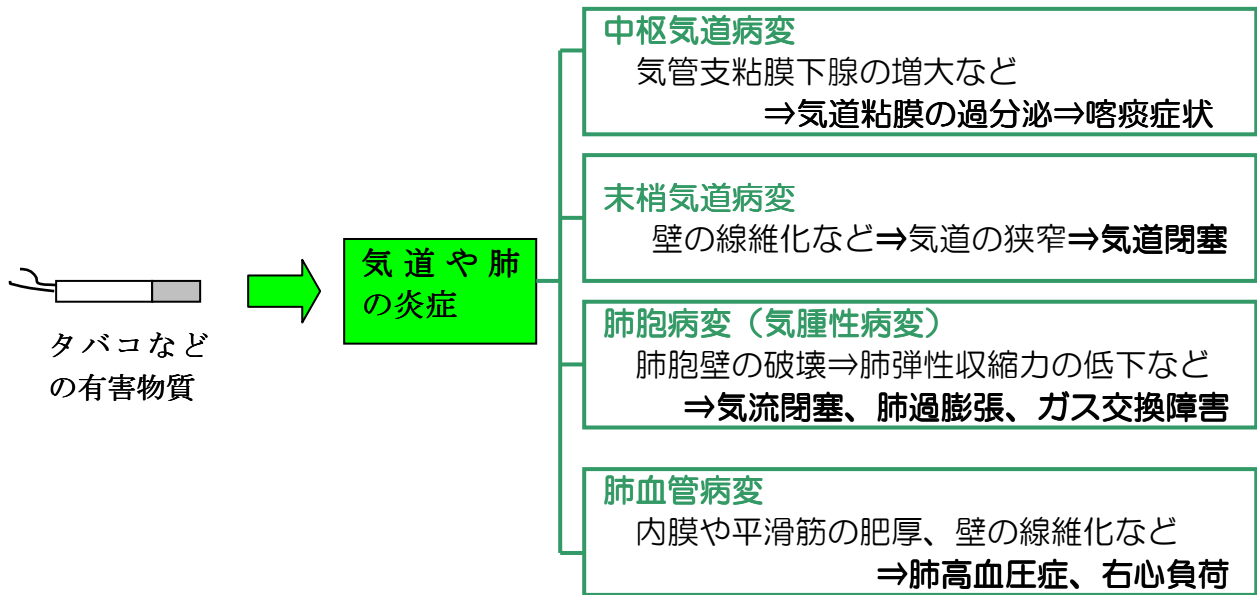
COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第 3 版

## 【COPD の主な発症機序】

COPD 患者様では、タバコ煙などの有害物質による気道や肺の炎症反応が健常喫煙者よりも増強しています。炎症反応の増強は、プロテアーゼ（好中球エステラーゼ<sup>\*1</sup>など）、アンチプロテアーゼ（ $\alpha_1$ -アンチトリプシン<sup>\*2</sup>など）不均衡や、オキシダント・アンチオキシダント不均衡（酸化ストレスの増加）をもたらし、気道や肺を傷害します。また、最近ではアポトーシス説などの新しい発症仮説も提唱されています。

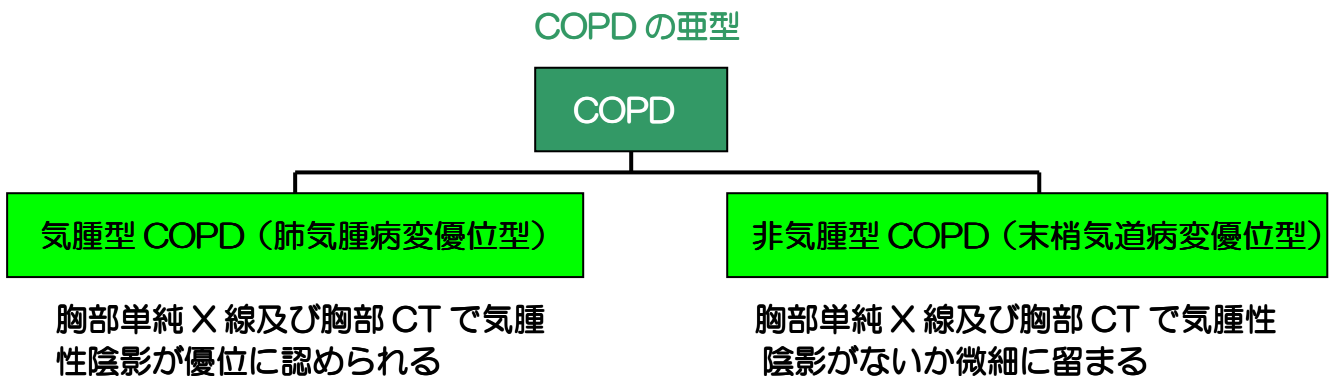
\*1：肺胞壁の基本構成蛋白質であるエラスチンを分解する酵素

\*2：好中球エラスターゼなどセリンプロテアーゼに対する抑制因子



### 【COPD の病型分類】

COPD の気道閉塞には気腫性病変と末梢気道病変がさまざまな割合で関与しています。COPD の病型は、主として肺胞壁の破壊が進行した「気腫型 COPD」と、主として末梢気道病変が進行した「非気腫型 COPD」に大別されます。



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 3 版引用

### COPD の最大の危険因子はタバコ煙です。

COPD の最大の危険因子はタバコ煙であり、COPD 患者様の約 90%には喫煙歴があるといわれています。プリंकマン指数（喫煙指数）\*が高い人、喫煙開始年齢が早い人ほど COPD になりやすく、進行しやすいといわれています。また、環境中のタバコ煙の吸入（受動喫煙）や大気汚染物質の吸入、職業上の粉塵や化学物質（刺激性の蒸気や煙）への暴露、呼吸器感染なども COPD の危険因子となります。

\*：1 日の喫煙本数に喫煙年数を乗じて得た数

### 【COPD の主な危険因子】

COPD の危険因子には、タバコ煙や大気汚染などの「外因性因子」と、 $\alpha_1$ -アンチトリ

プシン ( $\alpha_1$ -AT) 欠損症などの患者様側の要因である「内因性因子」があります。

### COPD の危険因子

	最重要因子	重要因子	可能性が指摘されている因子
外因性因子	タバコ煙	大気汚染、受動喫煙 職業上の粉塵や化学物質 への暴露	呼吸器感染 社会経済的要因
内因性因子	$\alpha_1$ -アンチトリプシン欠損症		遺伝子変異、気道過敏症 自己免疫、老化

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3版引用

#### ◆ タバコ煙

- COPD による死亡率は、喫煙者では非喫煙者に比べて約 10 倍高い
- COPD の発症率は、年齢や喫煙の被曝量と共に増加し、高齢喫煙者では約 50% に、60pack-years\*以上の重喫煙者では約 70% に COPD が発症するとの報告がある
- COPD を発症するのは喫煙者の一部である事から、喫煙感受性を規定する遺伝子変異の存在が考えられている

\*: 1 箱 20 本入りとして 1 日の喫煙箱数に喫煙年齢を乗じて得た数

#### ◆ 大気汚染

- 下記のような一般大気中の汚染物質は、咳、痰などの呼吸器症状や 1 秒量 (最大限に息を吸い込んだ状態から思い切り早く息を吐き出した時、最初の 1 秒間で吐き出される空気量) の低下、循環器・呼吸器疾患死亡率の増加原因となる事が知られている

[粒子状物質] ディーゼル排気粒子など  
[ガス状物質] NO<sub>x</sub>、SO<sub>x</sub>、一酸化炭素、オゾンなど

- 下記のような室内での汚染物質の吸入も COPD の危険因子と考えられている。アジアや中南米、アフリカ地域における女性の COPD の原因として注目されている

喚起の不十分な住居で調理や暖房のために薪や藁、乾燥糞などの有機燃料 (バイオマス) を燃焼させて煙

#### ◆ 遺伝子変異

- 遺伝子変異としては、 $\alpha_1$ -アンチトリプシン ( $\alpha_1$ -AT) 欠損症がユウメイであるが、日本では極めて稀である
- $\alpha_1$ -AT 欠損症では、好中球エステラーゼなどの蛋白分解作用が増強して肺気腫が発症しやすくなる
- その他の遺伝子変異としては、炎症関連遺伝子、アンチオキシダント、プロテアーゼ及びアンチプロテアーゼなどの遺伝子変異が指摘されている

## COPD の主な症状は体動時の呼吸困難と慢性の咳、痰です。

COPD の主な症状は、体動時の呼吸困難と慢性の咳、痰です。一般に咳と痰は COPD の早期から、呼吸困難はある程度進行してから持続的に、あるいは反復的に生じますが、これらは非特異的な症状であるため、多くは加齢や風邪によるものとして見過ごされています。COPD が進行すると、呼吸困難の悪化と共に、呼吸不全、右心不全、体重減少などが見られるようになります。また、COPD 自体が肺以外にも全身性の影響をもたらして様々な併存症を誘発する事から、近年では、COPD は全身性麻痺疾患として捉えられています。

### 【COPD の主な症状】

COPD 患者様の体動時の呼吸困難は、主に気流閉塞と肺過膨張により起こります。慢性の咳や痰は、主に気道粘膜の過分泌により起こりますが、すべての COPD 患者様に見られるわけではありません。また、多くの COPD 患者様では、気流閉塞や肺膨張による換気高率や機能障害などのために、運動耐容能が低下しています。

呼吸困難 (息切れ)	<ul style="list-style-type: none"><li>・ COPD の最も特徴的な症状であり、持続的で進行性に悪化する</li><li>・ 初期には、階段や坂道を上がる時に気付く程度であるが、呼吸機能が悪化すると呼吸困難が進み、同年代の人と同じ速さで歩けない事や、軽い体動でも呼吸困難が出現する</li><li>・ 進行期には、着替えや洗面などの日常の体動や安静時にも呼吸困難が見られるようになり、QOL が低下する原因となる</li></ul>
慢性の咳	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 咳は初期に間欠的であるが、後に毎日見られるようになり、1 日中持続する事もある</li><li>・ 一般には痰を伴う事が多いが、乾燥咳のこともある</li></ul>
慢性の痰	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 膿性の痰は白血球の存在を反映しており、増悪の兆候の可能性はある</li></ul>
喘鳴 <sup>*1</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 非特異的な症状で、日によって異なり、1 日の間で変動する事もある</li><li>・ 重症や最重症の COPD 患者様で見られることが多く、喘鳴がなくとも COPD を否定できない</li></ul>
呼吸不全 <sup>*2</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 重症の COPD 患者様では、低酸素血症や高二酸化炭素血症が見られるようになる</li><li>・ 運動時に低酸素血症の悪化が見られる</li><li>・ 睡眠時の呼吸不全は睡眠の質の低下(睡眠呼吸障害)を招き、QOL に影響を与える</li><li>・ 安定期の低酸素血症と高二酸化炭素血症は死亡リスクと関連する</li></ul>
肺高血圧症、 肺性心	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 重症の COPD 患者様では、軽度から中等度の肺高血圧症が見られることがある</li><li>・ 肺高血圧症が進行すると、右室の拡張や壁肥厚(肺性心)が生じ、最終的には右心不全になる</li><li>・ 肺高血圧症の存在は、病態の悪化及び予後不良因子である</li></ul>
体重減少	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 体重減少がある患者様では、呼吸不全への進行や死亡のリスクが高く、体重減少は気流閉塞とは独立した予後因子である</li></ul>

\*1：呼吸時に起こる「ゼイゼイ」又は「ヒューヒュー」という音

\*2：動脈血ガスが異常なために生体の正常な機能が損なわれた状態。低酸素血症では、息切れ、チ

アノーゼ、動悸、頭痛、精神不安などが、高二酸化炭素血症では、不眠、頭痛、動悸、発汗、皮膚潮紅、羽ばたき振戦などが見られる

### <COPD における主な身体所見>

COPD が進行すると、肺過膨張による胸郭の拡張や、呼吸機能の低下や低酸素血症による呼吸仕事量の増加などにより、下表のような COPD に特徴的な身体所見が現れることがあります。

樽状胸郭	・ 肺過膨張のために、肋骨が水平となる「樽型」の胸郭となり、腹部が突出する
呼吸数の増加と口すぼめ呼吸	・ 浅く速い呼吸となり、安静時の呼吸数も増加する ・ 気道内圧を上昇させて呼吸時の気道の閉塞を防ぎ、肺内の空気を効率よく呼び出すために、口をすぼめた呼吸をするようになる

### 【COPD の主な併存症、合併症】

COPD は長期の喫煙歴がある中高年者に発症するため、喫煙や加齢に伴う併存症が多く見られます。これらの併存症や COPD が誘発した併存症による症状は、患者様の重傷度や QOL に影響する事から、併存症も含めた包括的な重傷度の評価を行う必要があります。また、肺がんは頻度の高い合併症であり、軽症から中毒症の COPD 患者様の主要な死因となっています。気胸の合併にも注意が必要です。

#### COPD の全身的影響

- ・ 全身性炎症：炎症性サイトカインの上昇、CRP の上昇
- ・ 栄養障害：脂肪量、徐脂肪量の減少
- ・ 骨格筋機能障害：筋量・筋力の低下
- ・ 心・血管疾患：心筋梗塞、狭心症、脳血管障害
- ・ 骨粗鬆症：脊椎圧迫骨折
- ・ 抑うつ
- ・ 糖尿病
- ・ 睡眠障害
- ・ 貧血

### <COPD による全身性炎症>

全身性炎症は、栄養障害、骨粗鬆症、骨格筋機能障害、心・血管疾患のリスクと関連しています。したがって、COPD を全身性疾患として捉え、全身性炎症の制御を目的とした治療が必要になりますが、全身性炎症の機序は不明であり、治療法については今後の検討課題となっています。

### <COPD による骨粗鬆症>

COPD 患者様では、喫煙、低栄養、骨格筋量の減少、ステロイド薬の使用など多くの要因で高率に骨粗鬆症の合併が認められます。また、COPD でみられる全身性炎症が骨粗鬆症を誘導する可能性も考えられます。

### <COPD による抑うつ>

COPD 患者様では、疾患の進行に伴う機能的障害や呼吸困難による日常生活の制限

により、高率に不安や抑うつなどの精神的症状を合併しており、QOL の低下につながっています。

## 【COPD の増悪】

一般に COPD 患者様は呼吸機能の予備能力が少ないため、健常者では外来で管理可能な軽症の呼吸器感染などでも急速に重症化することがあり、注意が必要です。このように急激に呼吸困難が悪化し、病院での治療が必要となるなど安定期の治療内容の変更を要する状態は「COPD 増悪」と呼ばれます。

### —COPD と気管支喘息の鑑別—

COPD と気管支喘息(以下、喘息)はどちらも気流閉塞を起こす疾患ですが、下表のような違いがあります。これらの鑑別は典型例であれば容易ですが、特に高齢者の難治性喘息など慢性化した喘息では気流閉塞の可逆性が乏しくなり、COPD との鑑別が困難になる事があります。また、COPD 患者様に発作性の呼吸困難や喘鳴、咳症状が特に夜間・早朝に見られる場合には、喘息の合併を疑います

		COPD	喘息
発症年齢		中高年層	全年齢層
要因		喫煙、大気汚染	アレルギー、感染
アレルギー歴、家族歴		—	— ~ +
気道炎症に関与する細胞		好中球、CD8+T リンパ球、マクロファージ	好酸球、CD4+T リンパ球
症状	持続性	進行性	日内変動
	出現形態	労作性	発作性
気流閉塞の可逆性		— (~ +)	+
気道過敏性		— (~ +)	+

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 3 版引用

参考資料：SAFE-DI ガイドラインシリーズ COPD—慢性閉塞性肺疾患— 2009.11