

総 説

慢性閉塞性肺疾患

大 串 文 隆

徳島大学医学部第三内科

Chronic obstructive pulmonary disease, COPD

Fumitaka Ogushi

The 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) は、代表的な呼吸器疾患の一つであり、本邦においても、社会環境の急激な変化、喫煙、高齢化などにより、患者数も増加傾向が見られている。この意味から、患者の予後や生活の質 (QOL) を改善させることは重要な臨床的課題である。これらの点を考慮し、近年 ATS (American Thoracic Society, 1995), ERS (European Respiratory Society, 1995), 日本胸部疾患学会 (1995) から COPD のガイドラインが発表された。本稿ではガイドラインのなかで重要と思われる点にふれながら、COPD の病因、病態から診断、治療について述べる。

慢性閉塞性肺疾患の概念

COPD は主に慢性気管支炎と肺気腫を併せた診断名である。この病名が用いられる理由としては、肺気腫は病理組織学的所見に基づく病名であり臨床的診断が困難であること、慢性気管支炎と肺気腫とは合併していることが多く、単独であることはむしろ稀であり、また、両者の病因がいずれもタバコであることなどによる。現在では、画像診断を含む診断法の進歩により、この病名は肺気腫または慢性気管支炎と明確に鑑別がつかない症例や、両者が混合している場合などに用いられている。

慢性閉塞性肺疾患の定義

ATS (1995) は COPD を以下のように定義している。閉塞性肺疾患 (COPD) とは 慢性気管支炎あるいは肺気腫による気流閉塞を特徴とする疾患である。気道閉塞は通常進行性であり、ときには、気道反応性の亢進を伴い、また部分的には可逆的な場合もある。以前は喘息も

COPD に含まれていたが、気道の炎症が喘息の特徴とされる現在、COPD は喘息とは区別される。COPD 患者にみられる気道閉塞には可逆的要素が認められること、一方、喘息患者の中には不可逆的な気道閉塞に進行し、COPD との鑑別が困難な症例も存在すること等を考慮する必要がある。慢性気管支炎と肺気腫及び気管支喘息との関係を図 1 に示す。

慢性閉塞性肺疾患の分類

COPD には上述したように 肺気腫と慢性気管支炎が含まれる。

肺気腫 (pulmonary emphysema) : 米国胸部疾患学会によると肺気腫とは肺胞壁の破壊による、線維化を伴わない、終末細気管支より末梢の気腔の異常な永久的拡大を来している肺の病態であると定義されている。また、この破壊は末梢気腔の不均一な拡張で、細葉の構造と構成成分の配列が傷害され消失されることとされている。このように肺気腫の定義は基本的には病理組織学的所見に基づいている。

慢性気管支炎 (chronic bronchitis) : 慢性気管支炎は慢性的にあるいは繰り返して過剰に喀痰が気管支腔に排泄される状態と定義されている。慢性とは、少なくとも2年間、1年のうち3カ月以上は殆ど毎日症状があることとされている。このように慢性気管支炎は肺気腫とは異なり、その定義は臨床症状に基づいている。

閉塞性肺疾患の疫学

肺疾患の死因をみると肺気腫の増加が明らかである。これに対して、慢性気管支炎による死亡率の増加はあまり見られていない (川上ら, 1991)。主たる死因としての肺気腫の増加には、高齢化が深く関与していると考え

られる。

臨床所見

病歴及び自覚症状：

COPD 患者は症状出現する以前に少なくとも20本、20年以上の喫煙歴があり、50才代で喀痰、咳が出現する。労作時の呼吸困難は、一般に60-70才まで出現しない。喀痰は徐々に増加する。感染などにより増悪し、悪化時にはチアノーゼを伴う低酸素血症が出現する。朝に頭痛を訴えることがあるが、これは高炭酸ガス血症に伴うものである。症状が進行すると右心不全、浮腫がみられ肺性心となる。

他覚症状：

COPD の理学所見は症状が進行すると典型的所見を示し、診断が容易となるが軽症の場合は典型的所見が少なく診断が困難な場合がある。代表的理学所見としては、呼気の延長、口すばめ呼吸、胸鎖乳突筋の肥大、吸気時に頸部静脈の怒張をみる。胸郭の樽状変形、呼吸音の減弱、喘鳴などがある。喘鳴は強制呼出でしばしば聴く。進行すると胸郭下部の胸郭は吸気時に逆に陥凹する。肝腫大は心不全の徴候の一つである。

COPD の病因：

COPD の risk factor としては、(1)遺伝的要因、(2)大気汚染、(3)職業的暴露、(4)感染、(5)喫煙などが挙げられる。また、その発症機序としてプロテアーゼとアンチプロテアーゼの不均衡が注目されている。そこで、まず、アンチプロテアーゼである $\alpha 1$ -アンチトリプシン (A1AT) について述べる。

$\alpha 1$ -アンチトリプシン (A1AT) : A1AT は serine protease inhibitor superfamily に属し肝臓で合成され血中に分泌され、白血球エラスターゼを阻害することがその生理機能と考えられている蛋白分解酵素阻害剤である。A1AT は394個のアミノ酸からなり3つの糖鎖を持ち、52 kDa の糖蛋白で Met358を活性中心として好中球エラスターゼにて自らも切断されながらエラスターゼとの複合体を維持し、酵素活性を阻害する suicide molecule として作用する。

遺伝的要因：

COPD における遺伝的要因として代表的なものは、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン (A1AT) の先天的欠損症である。

正常者では二つの M gene を有しており Pi type MM と表記され血中 A1AT は250mg/ml 以上存在する。代表的な欠損症は ZZ type であり欧米白人には高頻度に存在する。これらの症例では血中 A1AT 濃度は50mg/dl 以下で、そのエラスターゼ阻害活性も正常に比べ低下しており、比較的若年で汎小葉性肺気腫が発症することが知られている。本邦では ZZ タイプの欠損症は報告されていないが Mnichinan, Siyama など12家系18症例の報告が見られる (貫和, 1994)。

大気汚染：

大気汚染が強い地域では COPD の増加が見られることから、その病因として着目されたが、単独では COPD が発症するとは結論されていない (Taskin ら, 1994)。しかしながら大気汚染も COPD 発症要因の一つと考えられる。

職業的暴露：

カドミウムやシリカの関与が知られている。粉塵や刺激性ガスの暴露下にある職歴を有する場合には慢性気管支炎の頻度が高いとされている。しかし、喫煙の作用は職業によるものよりはるかに重要である。

気道感染：

慢性気管支炎は感染が繰り返すことにより発症すると考えられていたが、むしろ感染は COPD の増悪因子として重要であり原因そのものではないとされている。気道感染の原因としてウイルス、マイコプラズマや細菌感染があげられる。

喫煙：

COPD 発症に喫煙は最も重要な因子である。喫煙の急性効果としては A1AT の活性を阻害し (Ogushi ら, 1991)、好中球集積や好中球からの蛋白分解酵素の放出を促進させる。さらに、肺胞マクロファージや好中球からの活性酸素産生を増強させる。この活性酸素は A1AT の活性基に作用し抗プロテアーゼ活性を障害する。このことで、局所ではアンチプロテアーゼ-プロテアーゼ不均衡がおり、プロテアーゼが優位となり肺障害を引き起こす。また、喫煙により気道平滑筋収縮を来し気道抵抗増加を引き起こす。一方慢性効果としては喫煙により気管支線毛運動の障害、肺泡細胞の機能抑制、気管支分泌腺の過形成及び肥大を起こす (Ross ら, 1989)。この結果

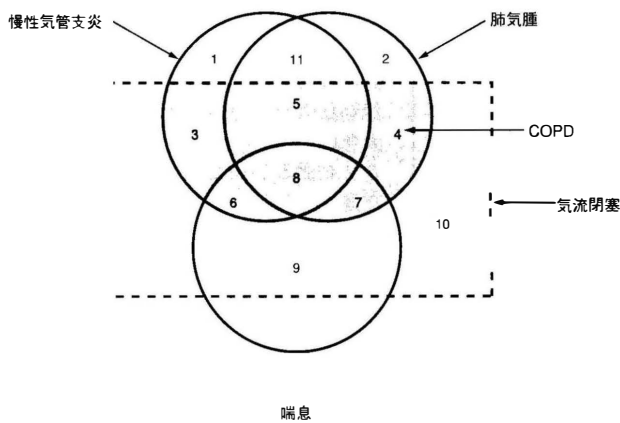


図1 COPDの概念図

3, 4, 5, 6, 7, 8がCOPD, 6, 7, 8が気管支喘息合併症例, 1, 2, 11は気流閉塞を伴わないのでCOPDには入れない。9は閉塞障害が可逆性をもち気管支喘息でCOPDではない。10はその他の閉塞性肺疾患である

表1 COPDの診断

- 病歴
- 喫煙：開始年齢、現在も喫煙しているかどうかにかかわらず、1日当たりの喫煙量の定量化(もし禁煙していれば、禁煙開始日時)
 - 環境(年代順に)：重要な危険因子が明らかになることがある。
 - 咳嗽(慢性、湿性)：湿性であるかどうかにかかわらず(特に起床時)、頻度と持続時間(特に起床時)、血痰の有無
 - 喘鳴
 - 急性呼吸器疾患：頻度、湿性咳嗽、喘鳴、呼吸困難、発熱
 - 呼吸困難

- 理学所見
- 胸部 気流閉塞を示す所見
 - 緩徐な呼吸、強制呼吸における聴診上の喘鳴
 - 強制呼吸時間の延長
 - 高度な肺気腫を示す所見
 - 安定期の肺の過伸展、横隔膜低位
 - 呼吸音と心音の減弱
 - 重症な疾患(特徴的ではあるが、診断的ではない)を示す所見
 - 口すぼめ呼吸
 - 副呼吸筋の使用
 - 下部肋間の陥凹
 - その他：安静時の呼吸困難緩和のための異常な姿勢、ばち指(肺癌や気管支拡張症の合併を示唆する)、軽度の重力依存性浮腫(右心不全がなくてもみられることがある)

- 検査所見
- 胸部X線所見：高度の肺気腫においてのみ診断的価値があるが、他の肺疾患の除外のためには必須。
 - スパイロメトリー(気管支拡張薬吸入前後)：気流閉塞の存在と可逆性の確認、最大の換気能力の定量のために必須。
 - 肺気量：努力肺活量以外の測定は特別な場合(たとえば巨大ブラがある場合)を除いて不必要。
 - 一酸化炭素拡散能：特別な場合(たとえば気流制限の重症度に釣り合わない呼吸困難がある場合)を除いて不必要。
 - 動脈血ガス分析：I期の気流閉塞(FEV_1 が予測値の50%以上)においては不必要、II期・III期の気流閉塞(FEV_1 が予測値の50%未満)では必須。きわめて重症の気流閉塞においては主要な経過観察の指標である。

気道性病変が形成される。

図2にCOPDの発症機序をまとめた。COPD発症には喫煙は最も重要な因子ではあるが、その他種々の因子が複雑に関与していると思われる。

COPDの診断：

COPDの診断は臨床症状、画像、肺機能検査等より行う。重要なのは喫煙歴で殆どの症例に認められる。咳、痰や呼吸困難は経過をみてもあまり改善が認められないのが特徴である。

胸部単純写真では肺野の透過性亢進、肺血管影の減少、横隔膜低位、平定化、後胸骨腔の開大などの過膨張所見が認められる。また、肺性心や肺高血圧症を診断できる。COPDの診断には感度は低い鑑別には重要である。

CT所見では大小多数の低濃度吸収領域、血管影の狭

小化、偏位などが見られる。高分解能CTでは小葉中心型や汎小葉型の肺気腫の分類も可能となる。また、CTはブラ切除の決定にも有用であるが、ATS、ERSとも一般検査の中には入れていない。

肺機能では進行すると肺活量や一秒率の低下、拡散能の低下がみられる。一秒率の低下率は健常者より高い。残気量は増加し、気道抵抗と換気血流比の不均衡分布が増大する。

表1にATS(1995)によるガイドラインにおけるCOPDの診断を示す。ERS(1995)によるガイドラインでは診断と初期評価のための検査項目の通常検査として肺機能(FEV_1 、 $VC \cdot FVC$ 、拡散能)、気管支拡張反応や胸部X線所見があげられており、経過観察にはスパイロメトリーが

重要と記載されている。

表2 COPDと喘息との鑑別

鑑別診断としては、気管支喘息が挙げられる。慢性的に持続する喘息とCOPDの鑑別は困難であるが、一般に気道の可逆性、画像、肺機能などが鑑別に用いられる。表2にCOPDと喘息の鑑別点をまとめた。

	COPD	喘息
主な症状	運動時の息切れ、慢性の咳、痰	発作性の呼吸困難、喘鳴、咳嗽
閉塞性換気障害	著明な変動を示さない	変動が大きく治療により正常化する
気道可逆性	小さい	大きい
気道過敏性	抗コリン薬≒β2刺激薬	β2刺激薬>抗コリン薬
CT	1秒量に依存し亢進	亢進
肺拡散能	低下	低吸収域なし
アトピー素因	ない場合が多い	正常
喫煙歴	大部分に重喫煙歴あり	ある場合が多い
発症年齢	中高年以降	関連しない
		あらゆる年齢層

COPDの治療：

禁煙及び環境因子の改善；原因及び増悪因子の除去が最も重要である。禁煙により喀痰量の減少や肺機能の経年的低下傾向を遅延させることが知られている（Sniderら，1988）。ニコチン依存症の場合にはニコチンガムを利用して禁煙教育することが有効である（島尾，1992）。また、受動喫煙でも症状の出現する症例もあり、回避することが必要である。

め、予防注射の効果が見直されている。とくに高齢者のCOPDではインフルエンザ感染に続いて細菌感染にいたることが少なくなく積極的にすすめるべきとされている（Odelinら，1993）。また、肺炎ワクチンの効果も認められており、今後考慮すべき点と考えられる。

喀痰の量の増加や膿性痰に変化した場合気道感染が想定される。これに対して経口抗生物質を自己管理させ気道感染症状の増悪にさいして服用させることも効果的である（日本胸部疾患学会，1995）。

感染対策：

インフルエンザウイルスは重篤な感染症となりうるた

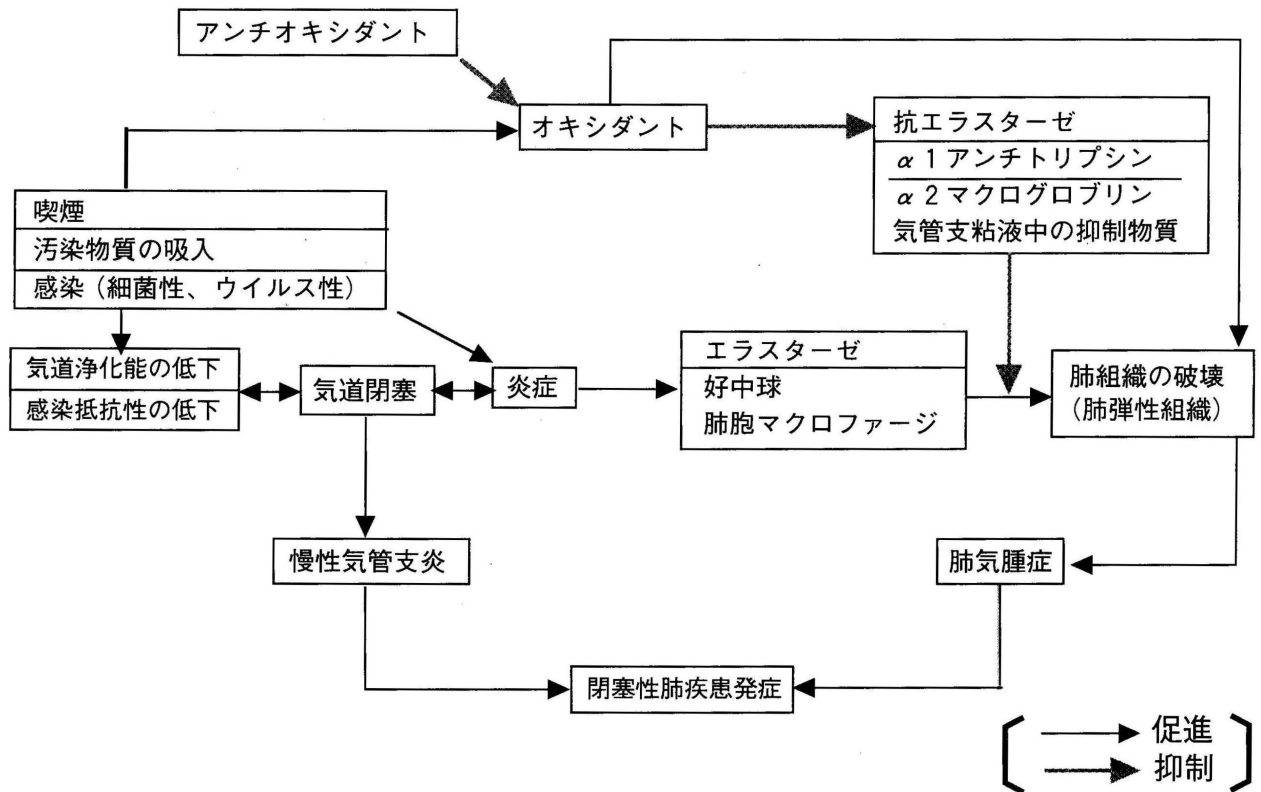


図2 閉塞性肺疾患の発症機序

運動療法と栄養管理：

COPDのうち特に肺気腫は臨床的に pink puffer ともいわれ体重減少が特徴的であり予後にも関係する。この意味より理想体重が85%以下の場合には積極的な高カロリー食を奨める。分子鎖アミノ酸強化エレメンタル経口栄養補給療法により呼吸筋力、自覚症状の改善をみたとの報告もある(米田ら, 1995)。筋力の増加は易疲労感を改善し呼吸困難感を減少させる(Scholsら, 1993)。この意味から運動療法は重要であり、平地歩行が一般的である。

薬物療法：

薬物療法としては、気管支拡張薬、去痰薬などが用いられるが呼吸器症状の内容や強さにより使用は異なる。

気管支拡張薬としてはテオフィリン製剤、 $\beta 2$ 刺激薬、抗コリン薬がある。安定期の肺気腫に対してのテオフィリン投与に関しては現在のところ見解の一致を見ていない。抗コリン薬は吸入療法として使用される。抗コリン薬はアセチルコリンの作用をコリン受容体でブロックすることにより気管支拡張作用を示す。肺気腫に伴う気道収縮において抗コリン薬は第一選択薬とする報告がある(Ziment, 1993)。 β 刺激薬は気管支平滑筋の $\beta 2$ 受容体に作用し気管支拡張作用を示す。気道収縮を訴える症例において β 刺激薬の吸入療法は効果的である。また抗コリン薬との併用による相乗効果も期待できる。

その他、ステロイドについては、 $\beta 2$ 刺激薬に反応性がある患者で喘息の要素があれば有効である。しかし、COPD増悪の管理においてはステロイド投与を支持する報告は少ない。また、欧米ではA1AT欠損症に対し肺局所のA1AT濃度上昇を目的にA1AT補充療法が試みられている(貫和, 1988; 大串ら, 1992; 大串, 1997)。

喀痰の多い症例に対しては気道のクリーニングが重要である。気道クリーニングの目的は分泌物が気道に貯留し細菌繁殖に適した環境を作ったり、また気道狭窄を来したりすることを防ぐ。このためには十分な水分の補給、去痰剤、ネブライザー療法、さらに体位ドレナージなど積極的に排痰を行う。種々の去痰剤があるが、使用に際しては作用に基づいた投与方法が望まれる(大串, 1997)。また、少量エリスロマイシン療法が有効な症例もある。

高度の閉塞性障害と呼吸困難のある患者では活動性が低下する。リハビリテーションは運動耐久力を増加させ、QOLを高める目的で行われる。このリハビリについては全てのガイドラインでその重要性を強調している。

予後

予後悪化の因子として、加齢、高度の気道閉塞、高度の低酸素血症や高炭酸ガス血症が挙げられる。気管支拡張反応の低値のものも予後は悪い。COPDは高齢化社会を迎え患者数は今後益々増加する傾向があり、重要な臨床的課題であり、早期発見や患者指導を含めた対策が望まれる。

文 献

- (1) American Thoracic Society (1995): Standard for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Med.*, 152(5) Part 2
- (2) ERS-CONSENSUS STATEMENT (1995): Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.*, 8, 1398-1420
- (3) 川上義和 他 (1991): 臨床医学の展望, 呼吸器病学. 日本医事新報, 3485, 3
- (4) 貫和敏博 (1988): $\alpha 1$ -アンチトリプシン補充療法. *呼吸*, 7, 332-337
- (5) 貫和敏博 (1994): 肺気腫の病因・病態 肺気腫, 閉塞性肺疾患. 最新内科学体系60, 中山書店, 170-181
- (6) 慢性閉塞性肺疾患・気管支喘息の診断と治療指針. 日本胸部疾患学会肺生理専門委員会編, 8-47, 1995
- (7) Odelin, M. F., Pozzetto, B., Aymard, M., Defayolle, M., an Jolly-Million, J. (1993): Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/HINI virus in 1988-1989: clinical and serological data. *Gerontology*, 39, 109-116
- (8) Ogushi, F., Hubbard, R. C., Vogelemeier, Fells, G. A and Crystal. R. G. (1991): Risk factors for emphysema. Cigarette smoking is associated with a reduction in the association rate constant of lung $\alpha 1$ -antitrypsin for neutrophil elastase. *J. Clin. Invest.*, 87, 1060-1065
- (9) 大串文隆・小倉剛 (1992): $\alpha 1$ -アンチトリプシン吸入療法の実際. *呼吸*, 7, 868-872
- (10) 大串文隆 (1997): 気道クリーニングによる治療.

- 薬物療法の新たな展開. 分子呼吸器病, 1, 11-15
- (11) Ross, M. H. and Romrell, L. J. (1989) : Respiratory system In *Histology ; A Text and Atlas*, ed. 2 , pp. 501-505, Williams and Wilkins, Baltimore
- (12) Schols, A.M.W.J., Soeters, P.B., Dingemans, A.M.C., Mostert, R., Frantzen, P. J. and Wouters, E. F. M. (1993) : Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 147, 1151-1156
- (13) 島尾忠男 (1992) : 禁煙指導の実際. *日本医師会雑誌*, 108, 1863-1868
- (14) Snider, G. L., Falling, L. J. and Rennard, S. I (1988) : Chronic bronchitis and emphysema. In Murray, J. F. and Nadel, J. A. (Eds.), *Textbook of respiratory Medicine*, pp. 1342-1343, WB Saunders, Philadelphia
- (15) Taskin, D. P., et al. (1994) : The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease. XI Impact of air pollution and smoking an annual change in forced expiratory volume in one second. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 149, 1209
- (16) 米田尚弘・吉川雅則・夫彰啓・成田亘啓 (1995) : 慢性閉塞性肺疾患Ⅱ治療4. 栄養管理の意義. *日本内科学会雑誌*, 84, 750-755
- (17) Ziment, I. (1993) : Beta-adrenergic agonist toxicity. Loss of a problem, more of a perception. *Chest*, 103, 1591-1597