

肺の生活習慣病：

慢性閉塞性肺疾患(COPD)の現状と課題

吉田 光宏*



医療と技術

The current status and issues of COPD,
a pulmonary lifestyle disease

Key Words : Chronic obstructive pulmonary disease, protease, oxidant, smoking

COPDとは

慢性閉塞性肺疾患とは、chronic obstructive pulmonary disease を日本語に訳したもので、その頭文字を取ってCOPD（シーオーピーディ）と呼びます。聞きなれない疾患名かもしれませんが、最近学術誌はもとより一般マスコミでも取り上げられる機会が増え注目されている疾患です。その理由としてはCOPDの有病率の高さや社会に対する負担の大きさ、そしてそれが今後ますます増大する傾向にあるからだと考えられます。

COPDとは、空気の通り道である気道（気管支）における病変と酸素の交換を行う肺胞領域における病変とが複合することにより引き起こされる閉塞性換気障害を特徴とする疾患です。ちなみに閉塞性換気障害とは、気道が閉塞した状態になることで呼吸に支障をきたすことを特徴とする状態です。日本呼吸器学会が2004年に発表したガイドラインでは“有毒な粒子やガスの吸入によって生じた肺の炎症反応に基づく進行性の気流制限を呈する疾患である。この気流制限には様々な程度の可逆性を認め、発症と経過が緩徐であり、労作性呼吸困難を生じる。”と定義されています（図1）。

COPDという疾患概念が登場した背景は、慢性気管支炎と肺気腫という2つの疾患をめぐる論争に端を発しています。気流制限をきたす慢性呼吸器疾

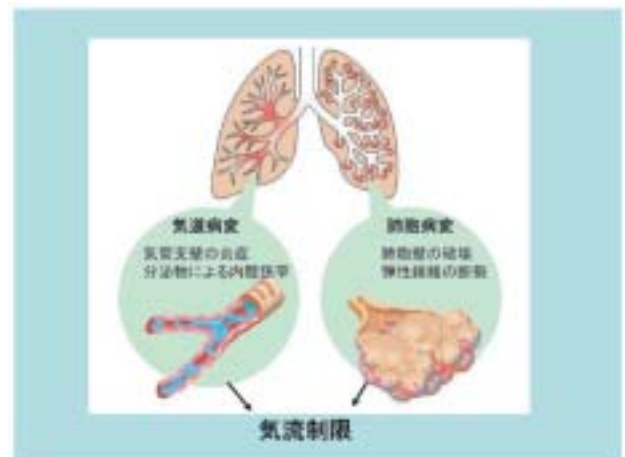


図1：COPDの疾患概念図

患のことをイギリス学派では慢性気管支炎、アメリカ学派では肺気腫とかつてはよんでいましたが、その異同について問題となっていました。慢性気管支炎とは“慢性または反復性に喀出される気道分泌物の増加状態で、このような状態が、すくなくとも2年以上連続し、1年のうち少なくとも3ヶ月以上、大部分の日に認められる病態”と症候学的に定義されますが、一方肺気腫は、“終末細気管支より末梢の気腔が異常に拡大し、肺胞壁の破壊を伴うが、明らかな線維化は認められない病態”と病理形態学的に定義されます。このように疾患の診断基準が異なっており、混乱の原因となっているとの批判が多くありました。また実際には慢性気管支炎と肺気腫を合併する症例が大部分であること、ともに喫煙が主な原因であること等の理由により、2つの疾患を包括した新たな疾患概念としてCOPDという疾患名で統一されました[1]。

COPDと気管支喘息

閉塞性換気障害をきたす疾患としては気管支喘息がもうひとつの代表例です。両疾患ともに慢性の気



* Mitsuhiro YOSHIDA

1964年1月生

大阪大学大学院医学系研究科（1997年）

現在、大阪大学大学院 医学系研究科

呼吸器免疫アレルギー内科 助教 医学

博士 呼吸器内科、炎症性肺疾患

TEL：06-6879-3833

FAX：06-6879-3839

E-mail：hiro Yoshida@imed3.med.

osaka-u.ac.jp

道炎症をその病態の主体であるという意味では非常に類似した疾患ですが、もっとも大きな違いは、気流閉塞がCOPDでは非可逆的であるのに対して、気管支喘息では可逆的であるということです。実際の症状ではCOPDでは“徐々に進行する呼吸困難”と、喘息では“発作性呼吸困難”として各々自覚されます。また気道炎症は両者に共通する病態ですが、炎症の性質が異なっていると理解されています。COPDでは“白血球分画のうち”好中球、マクロファージ、CD8陽性T細胞が主体ですが、気管支喘息では好酸球、CD4陽性T細胞が優位であると報告されており、吸入ステロイドに対する反応が気管支喘息では良好なのに対してCOPDでは効果が限られています。しかし実際の臨床現場ではこの二つの疾患を合併している症例もあり、鑑別が困難な場合や診断に苦慮する場合も少なくありません。

COPDの疫学

わが国におけるCOPD患者数は1996年の厚生労働省による患者調査では22万人と報告されましたが、この結果から日本でのCOPD有病率は約0.2%と他国の報告と比較して著しく低い値となっていました。しかしこれは受診した患者を医師の診断に基づいて調査した結果であり、COPD自体が十分理解されていないことなどから、実態を必ずしも反映していない可能性があります。そこで2000年にわが国でも大規模な疫学調査(Nippon COPD Epidemiology Study: NICE Study)が実施されました[2]。その結果、40歳以上の日本人の8.6%が閉塞性換気障害を有することが明らかとなりました。この調査をもとにすると実に約530万人がCOPDに罹患していると推定され、頻度としては諸外国と同程度であることが判明しました。さらにそのうち調査前にCOPDと診断されていた割合はわずか10%未満であるという実態も明らかとなりました。

またWHOによる世界における疾病負荷の研究(Global Burden of Disease Study)ではCOPDは1990年には全世界の死亡原因の第6位でしたが、2020年には虚血性心疾患、脳血管障害に次ぐ第3位となることが予想されています[3]。総数もさることながら、図2に示すように、虚血性心疾患や脳血管障害などの主要な死亡原因は減少傾向にありま

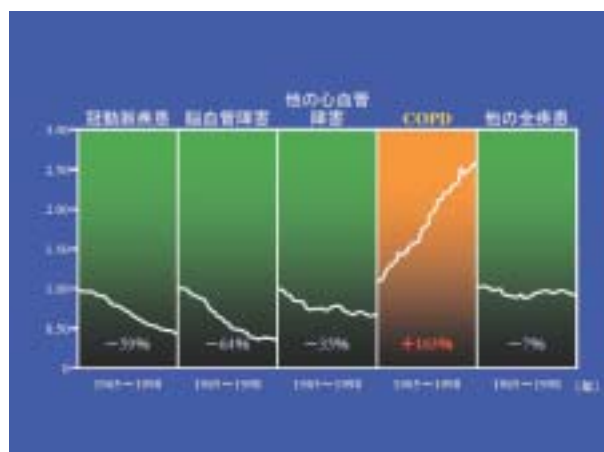


図2：米国における各種疾患死亡率の推移(1965～1998)
文献4より改変引用

すが、COPDのみ増加傾向を示しています[4]。これはCOPDに対しての十分な対策がなされていないことを反映したものと考えられ、今後の積極的な介入が不可欠であることが読み取れます。

医療費、社会経済的負担も大きな問題です。EUでは呼吸器疾患は総医療費の6%ですが、そのうちCOPDは56%を占めています。また米国では2002年にCOPDに対して医療費180億ドル、休職介護などの間接経費141億ドルが必要でした。日本においてはNICE studyに基づいて行われた試算によると、直接医療費6,451億円、間接医療費1,604億円、総医療費8,055億円が必要となると報告されています[5]。今後人口の急速な高齢化に伴いCOPDはますます増加し、医療費はさらに増大すると予想されますので、早急な対策が必要であると考えられます。

COPDの危険因子と病態

ガイドラインの定義にもあるようにCOPDは有毒な粒子やガスの吸入によって肺に炎症反応が生じることが基本的な病態です。そしてCOPDの外因となる最大の因子は喫煙であることがわかっています。COPDの90%近くが喫煙経験を有しています。そのほかには職業性吸入曝露や大気汚染、調理などによる室内空気汚染も原因となりうるとされています。

しかし喫煙者のすべてに臨床的に問題となるCOPDを発症するわけではありません。喫煙者の20%くらいがCOPDを発症するとされています。さらに喫煙曝露量が同程度でも発症したCOPDの重

症度に著明なバラツキがあることが疫学調査により明らかにされています。この結果は外的因子への曝露がCOPD発症には必要条件ではあるもののそれのみではすべてを説明できないことを意味しています。したがってタバコに対する感受性などの内的因子もCOPD発症には関与すると理解されています。実際、白人家系に $\alpha 1$ アンチトリプシンを欠損する家系があり、COPDを若年で発症してくることが知られています。またニコチン代謝酵素である cytochrome P450 の遺伝子多型とCOPD発症との間に相関関係があるなどの報告が内的因子の関与に対する裏づけとして挙げられます。

それでは喫煙をはじめとする吸入物質はどのように肺内で炎症をきたすのでしょうか？ まずタバコの刺激により、肺胞マクロファージや好中球などの炎症細胞が肺に集積し、オキシダントや蛋白分解酵素（プロテアーゼ）を産生します。タバコ煙自体に含まれるオキシダントと炎症細胞由来のオキシダントにより肺胞中のオキシダントは増加し、またアンチオキシダントそのものを不活化します。こうしてオキシダントが有意な環境となり（酸化ストレスの上昇）肺組織を直接傷害します。さらにオキシダントによりアンチプロテアーゼも不活化され、プロテアーゼ-アンチプロテアーゼの不均衡が生じます。その結果、プロテアーゼ活性により肺の弾性線維が破壊され、肺組織の破壊が進むと考えられています。ここで最も重要なプロテアーゼとして古くから好中球エラスターゼが注目されています。さきほど述べた $\alpha 1$ アンチトリプシンは好中球エラスターゼに対するアンチプロテアーゼとして重要な役割を担っていることが知られています。これを欠損する家系ではCOPDを若年より発症してくるという事実よりエラスターゼが主なプロテアーゼと考えられてきました。しかし最近の研究により、マクロファージ由来のマトリックスメタロプロテアーゼやカテプシン、コラゲナーゼといったプロテアーゼも重要であるとの認識が高まっています（図3）。また傷害される過程では、肺の結合組織のみではなく、肺の構成細胞である肺胞上皮細胞や血管内皮細胞の細胞死が関与するというアポトーシス仮説も最近提唱されています。

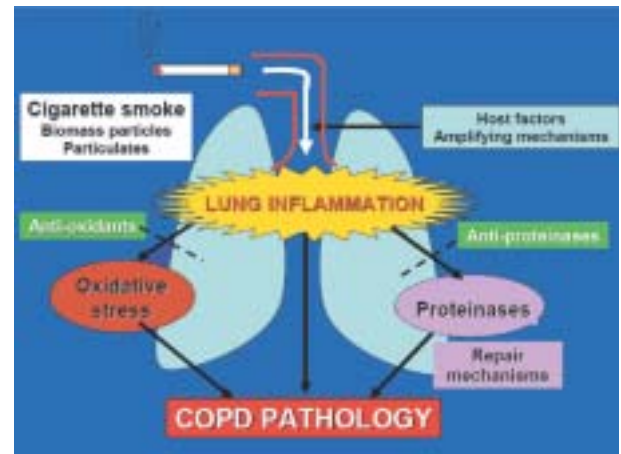


図3：COPDのメカニズム
文献1より改変引用

全身疾患としてのCOPD

COPDは基本的には閉塞性換気障害を特徴とする疾患ですが、最近では単に肺のみにとどまらず、全身性疾患であるとの理解が深まっています。COPDの全身性影響としては、やせ、骨格筋量の減少、骨粗しょう症、抑うつ症、心血管系疾患の合併などが挙げられています（図4）[6]。なぜこのような全身性影響が生じるのかについて明確な説明はなされていませんが、その根底には慢性炎症による消耗が原因であると考えられています。COPD患者さんでは慢性安定期であっても健康者に比べてCRP, TNF, IL-6などの炎症性マーカーが上昇していることが、この仮説を支持する根拠として挙げられています。

それではなぜこのような全身性炎症は生じてくるのでしょうか？その説明としては現在ふたつの考え方

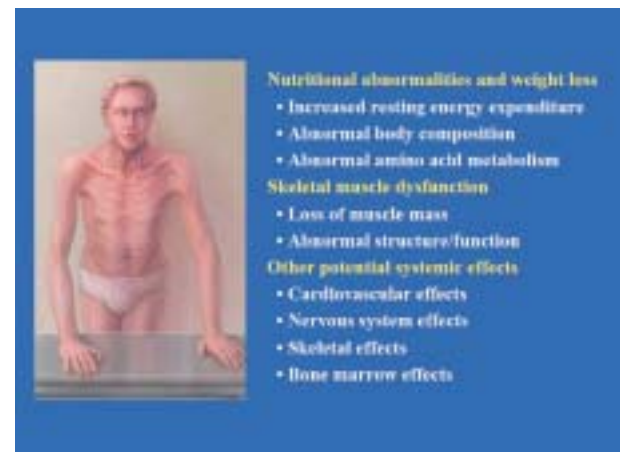


図4：COPDにおける全身性症状
文献6より引用

があります。ひとつはlung spillover 仮説とよばれるものです。喫煙により肺内に炎症および障害が惹起されますが、それが血流にもれ出てきて全身性炎症を引き起こしているという考え方です。もうひとつはsusceptible host 仮説と呼ばれるもので、COPDの発症およびそれによって炎症性 mediator、酸化ストレス、蛋白分解酵素などの異常が全身で生ずるが、この起こり方に個体差が関与するという説です。いずれの説も現段階では仮説にとどまっており、今後の検証が必要です。

さらにそもそもCOPDがあるから全身性炎症となるのか、あるいは逆に全身性炎症が先でその結果としてのCOPDなのか、その因果関係すら明確ではないのではないかという疑問すら投げかけられています。こういった混沌とした事象をまとめる考え方として、COPDはもはや肺だけの病気ではなく、全身性障害が互いに複雑に関連してさらに新たな病態を呈する“chronic systemic inflammatory syndrome”という疾患概念も提案されています[7]。

COPDの治療

かつては有効性が乏しいと判断され積極的な治療がなされないケースが少なくありませんでした。しかし近年のガイドラインでは積極的な治療を推奨し、COPDはpreventableでありかつtreatableな疾患であるということが強調されています。

COPDに対して病気の自然経過を改善する効果のある方法としては現時点では禁煙が唯一の方法です。しかも病気が進行した状況でもその効果は期待できるとされています。しかし進行した時期よりも軽症な時期に禁煙を開始したほうがよりその効果が高いとされていますので、早期診断による治療介入が重要であると考えられています。

COPDに対する薬物治療としては抗コリン剤や β 刺激剤といった気管支拡張剤の使用が推奨されています。気管支拡張剤では閉塞した気道を広げることにより、息切れ等の症状の緩和とQOLの改善効果が期待できるとされています。残念ながらCOPDの予後を改善する効果が期待できる治療薬は現在まで報告されていません。しかし最近開発された長時間作用型抗コリン剤tiotropiumにはCOPDの自然経過を改善する効果があるのかどうかを検証する大規模な臨床試験が現在進行中であり、その結果が

今秋報告される予定となっており注目を集めています。

薬物療法以外の補助療法も重要な位置付けがされています。とくに呼吸リハビリテーションは症状の軽減、QOLの改善の効果が実証でされています。COPD患者さんでは息切れの自覚症状のため、日常生活における行動が制限されてしまいます。さらに全身性炎症の結果、骨格筋の減少をきたしてしまいます。すると少しの体動ですすまず息切れを自覚してしまい、行動範囲が段々と狭まってしまうという悪のスパイラルに陥ってしまう傾向となります。呼吸リハビリでは呼吸運動のみではなく、全身の筋力アップを図ることで、息切れを感じにくい体に改善することを目指しています。またCOPDにおいて栄養障害は肺機能障害とは独立した予後因子であることが明らかとなっています。したがって体重減少を認める場合は、積極的に栄養補充療法を行うケースもあります。COPDは全身性疾患であると理解されてきていますので、様々な角度からの治療法が試みられています。

今後のCOPDに対する治療法としては、慢性炎症をターゲットにしたステロイドに変わる各種抗炎症薬の開発が現在進行中で期待されるのですが、さらに破壊された肺を元に戻す再生治療が究極の治療法として研究されています。1997年に完成された肺気腫実験モデルに対してレチノイン酸を投与すると肺が再生するという結果がNature Medicineに報告されました[8]。元来一度破壊された肺は元へ戻ることはないと考えられていましたが、この結果はウォール街の株価にも影響を及ぼすほど衝撃的でした。アメリカではこの結果を踏まえ、臨床試験もすでに実施されました。残念ながらヒトでは実験動物のような結果は認められませんでした。呼吸器疾患に対する再生医療という未来を開拓したということで非常に意義深いものだと考えられます。そのほか日本からも先日阪大を退官されました中村敏一先生が発見されたHGF(Hepatocyte Growth Factor)に肺の再生効果があることが報告され今後の展開が注目されています[9]。

COPDの今後の課題

上で述べてきましたようにCOPDという概念で疾患が理解されるようになり、私たち専門医が認識

していた以上に有病率、死亡率の高い疾患であることがわかってきました。しかしまだまだ社会一般での認知度は低く、医療従事者の間ですら正しい知識が浸透していないのが現状です。COPDはいまや、preventable かつ treatable な疾患であるという認識を深く普及させて、早期診断早期治療をすべての症例に行えるよう環境を整えることが急務です。また疾患の病態に対する解明をさらにすすめ、より有効な治療法を開発していく必要があると考えられています。

文献

- [1] W.H. Organization., Global Initiative for Chronic Obstrusctive Lung Disease. National heart, lung, and blood institute, national institute of health. NHLBI/WHO Workshop report(2001)
- [2] Y. Fukuchi, M. Nishimura, M. Ichinose, M. Adachi, A. Nagai, T. Kuriyama, K. Takahashi, K. Nishimura, S. Ishioka, H. Aizawa, and C. Zaher, COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 9(2004)458-65.
- [3] C.J. Murray, and A.D. Lopez, Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349(1997)1269-76.
- [4] R.A. Pauwels, and K.F. Rabe, Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) *Lancet* 364(2004)613-20.
- [5] S. Nishimura, and C. Zaher, Cost impact of COPD in Japan: opportunities and challenges? *Respirology* 9(2004)466-73.
- [6] S.I. Rennard, Looking at the patient--approaching the problem of COPD. *N Engl J Med* 350(2004)965-6.
- [7] R. Antonelli-Incalzi, and C. Pedone, COPD: more than respiratory. *Lancet* 371(2008)26-7; author reply 28.
- [8] G.D. Massaro, and D. Massaro, Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nat Med* 3(1997)675-7.
- [9] K. Ishizawa, H. Kubo, M. Yamada, S. Kobayashi, T. Suzuki, S. Mizuno, T. Nakamura, and H. Sasaki, Hepatocyte growth factor induces angiogenesis in injured lungs through mobilizing endothelial progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 324(2004)276-80.

