

Pharmacotherapy Seminar

薬物療法セミナー(10)

Chronic Obstructive
Pulmonary Disease

COPD

慢性閉塞性肺疾患

(株) スギ薬局

DI 室

2022年1月

Key words

- ① COPD の服薬指導は**運動、栄養、増悪の予防**についてもおこなう(GL2018)。
- ② 導入治療は**長時間作用性吸入抗コリン薬**で改めて**第一選択薬**となった(GL2018)。
- ③ **吸入ステロイド薬**は末梢血好酸球数が高い場合に使用する(GOLD2019)。

1. COPD の定義の変更

- ① COPD ガイドライン 2013 年第 4 版：日本呼吸器学会 (引用：SpiNet.jp)

COPD とは**タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露**することで生じた「**肺の炎症性疾患**」である。呼吸機能検査で正常に復すことのない**気流閉塞**を示す。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変が様々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が、臨床的には徐々に生じる労作時の息切れと慢性の咳、痰を特長とするが、**これらの症状に乏しいケースがある**ことが追記された。

- ② **COPD 診断と治療のためのガイドライン 2018 年第 5 版**では、COPD の定義を変更し、「炎症」を削除し、「肺の炎症疾患」から「**肺疾患**」に変更した。COPD の発症には炎症だけでなく、小児期の発育不良や気道過敏性、アトピー性素因、運動習慣の有無なども関わっていることが明らかにされたため変更された。(引用：Medical Tribune 2018.5.18)

2. 疫学

- ・世界各国の COPD の有病率調査では、10%前後とする報告が多い。
- ・2015 年の WHO 調査では、**COPD は死因の第 4 位**である。
- ・2016 年の我が国は、男性で高く死因の第 8 位であり、男女ともに**高齢者の割合が高い**。

3. COPD と喘息の鑑別

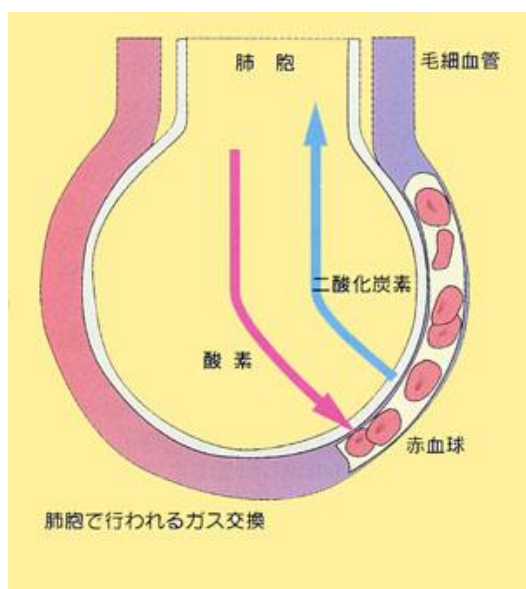
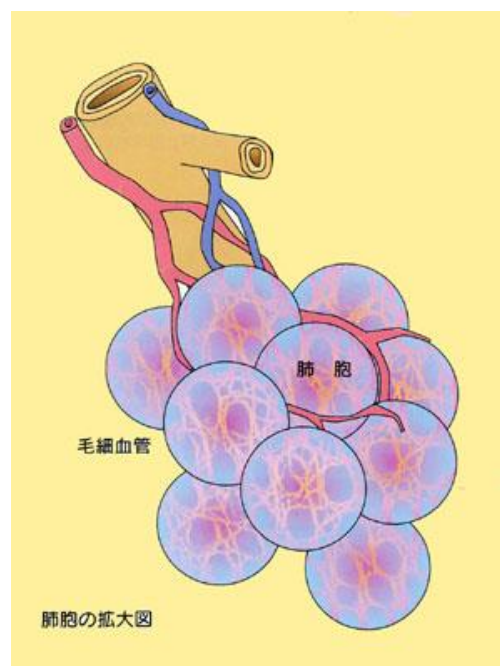
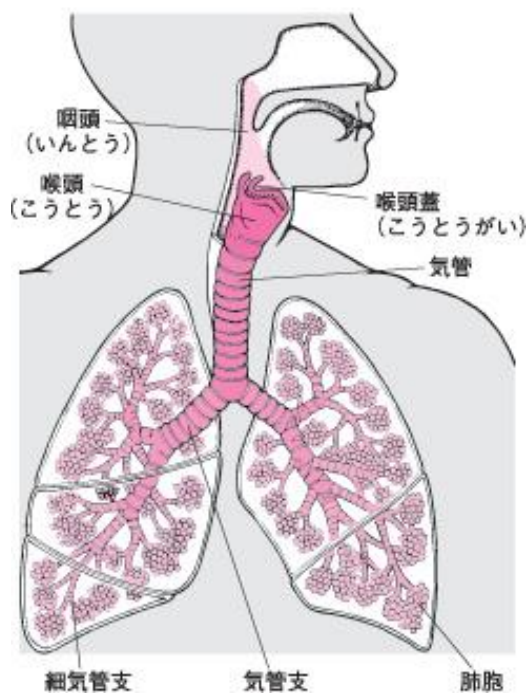
気管支喘息との鑑別は典型例であれば容易であるが、気道可逆性の大きい COPD、可逆性の乏しい難治性喘息、COPD と喘息が存続している例では病態像を明確に判定することは困難である。

		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		—(～+)	+

4. COPD、慢性気管支炎、肺気腫の概念（引用：横林賢一 日経メディカル 2014. 6. 24）

* COPDの原因となる二つの疾患：肺気腫、慢性気管支炎

肺気腫とは、タバコの煙や有害な物質を長期間に渡って吸い込むことで、肺胞の壁が徐々に壊れたり、肺胞壁が拡大したりして、次第に肺全体の機能が低下する病気である。



(引用：在宅酸素療法あれこれ；肺胞説明図より)

5. 診断基準

・タバコ煙を主とする有害物質の長期にわたる吸入曝露を危険因子とし、慢性に咳、喀痰、体動時呼吸困難などがみられる患者に対して COPD を疑う。

気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーで 1 秒率が 70%未満 (FEV₁/FVC<70%) であれば COPD と診断する。

FEV₁ : forced expiratory volume in 1 second (**努力性呼気 1 秒量**)

FVC : forced vital capacity (努力性肺活量)

・1 秒率は年齢により低下することから、**年齢に合わせた肺の正常下限値 (LLN) を定めた。** この LLN を 1 秒率 70%未満と共に使用することとしている。(Japan GL 2018)

1 秒率が**気管支拡張薬吸入前より吸入後に 12%増加**すれば可逆性有りとする。
喘息の可能性が高い。

6. 病期分類 (気管支拡張薬吸入後の FEV₁ 値に基づく)

FEV₁ (1 秒量) : 最初の 1 秒間で吐き出せる息の量

FVC (努力肺活量) : 思い切り息を吸ってから強く吐き出したときの息の量

FEV₁% (1 秒率) : FEV₁ 値を FVC 値で割った値

%FEV₁ (対標準 1 秒量) : FEV₁ 実測値 ÷ FEV₁ 予測値 x 100

1 秒量の標準的な値は予測 1 秒量とも呼ばれ、年齢/性別により異なり、下記計算式によって算出される。

男性 : FEV₁ (L) = 0.036 × 身長 (cm) - 0.028 × 年齢 - 1.178

女性 : FEV₁ (L) = 0.022 × 身長 (cm) - 0.022 × 年齢 - 0.005

< GOLD ステージ分類 (病期) >

COPD の重症度を示したステージ分類は、GOLD という機関によって 4 つに定められ、医師が治療方針を決めるための基準として世界中で使用されている。判定は、スパイロメータを使用した肺機能検査の結果によって行い、COPD 患者は、息を吐き出しにくくなっているため 1 秒量 (FEV₁) を努力肺活量 (FVC) で割った 1 秒率 (FEV₁%) の値が低くなり、病気の進行に伴い 1 秒量が日本人の標準的な値よりも低くなっていく。

GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) とは

世界保健機構 (WHO) と米国立衛生研究所 (NIH) との共同プロジェクトにより、世界中の専門家が協力し始まった世界的な活動である。GOLD は、医療従事者および一般の方を対象に、下記の 3 項目を目的として活動している。「COPD に関する認識・理解を高めること」「COPD の診断・治療・予防に関して、その方法を向上させること」「COPD に関する研究を促進させること」

COPD のステージ分類 (GOLD 分類)

<p>ステージ 1 (軽症 COPD)</p>	<p>慢性の咳と痰を伴うこともある</p> <p>早歩きで歩くと、軽い息切れを起こす</p> <p>FEV1%は 70%未満、%FEV1 は 80%以上</p>
<p>ステージ 2 (中等症 COPD)</p>	<p>咳や痰が多くなる</p> <p>体を動かしたときに息切れを伴う</p> <p>風邪が治りにくくなる</p> <p>FEV1%は 70%未満、%FEV1 は 50%以上 80%未満</p>
<p>ステージ 3 (重症 COPD)</p>	<p>咳や痰が多くなる</p> <p>ひどい息切れ</p> <p>運動能力の低下</p> <p>FEV1%は 70%未満、%FEV1 は 30%以上 ~50%未満</p>
<p>ステージ 4 (最重症 COPD)</p>	<p>咳や痰が多くなる</p> <p>日常生活に大きな支障をきたした息切れを起こす</p> <p>FEV1%は 70%未満、%FEV1 は 30%未満または 50%未満で慢性の呼吸不全を呈する</p>

(引用：SEASTAR 医療従事者向け情報)

7. 病因と病態生理

- ① COPD 患者において、労作時呼吸困難の原因となる基本的病態は、**気流閉塞と動的肺過膨張**である。**気道粘液の産生増加は咳嗽、喀痰の原因**になるが、すべての COPD 患者に認められるわけではない。
- ② COPD では早期から**肺血管病変が認められ、肺高血圧症に至る例**もある。
- ③ 喫煙が、ほとんどの国において第一の危険因子であるが、**喫煙者の約 15%しか臨床的に明らかな COPD を発症しない**。40pack-years (1 日 1 箱 40 年を基準) またはそれ以上の曝露歴は、特に発症を予測させる。
- ④ COPD の発症機序は、喫煙により誘導される**炎症細胞から放出されるプロテアーゼ**とそれに対する生体側の防御因子の不均衡で説明されている。**防御因子の一つに弾性繊維 (エ**

ラスチン)がある。エラスチンは不可溶性の蛋白で、この蛋白の破壊が肺気腫病変をきたす。各種プロテアーゼの中で、エラスチン分解能の高い好中球エラスターゼがある。COPDに好中球エラスターゼ阻害薬が期待される。

⑤ 遺伝的要素も寄与する。疾患へと進むその過程にはプロテアーゼ活性の増大と抗プロテアーゼ活性の減少が介在すると考えられている

⑥ バクテリア(特にインフルエンザ菌)が、症状のあるCOPD患者の約30%の下気道に定着する。さらに重症化した患者(例、過去に入院した人)では、緑膿菌が多い。

⑦ COPDの主な病態生理学的特徴は、気腫(肺気腫は、肺の中に空気を吸うことはできるが、吐き出すのが困難になる病気である。このような状態だと、肺の中に気体がたくさん含まれた状態になる。)により引き起こされる気流制限、および/または粘液過分泌、粘液塞栓、および/または気管支痙攣により引き起こされる気流閉塞である。

8. 症状

① COPDは数年かけて発症および進行する。タバコを20年間20本/日以上吸っていた40歳代および50歳代の患者では、通常、**湿性咳(痰や咯血を伴う)**が最初の徴候である。やがて進行性、持続性、労作性の呼吸困難、または呼吸器感染で増悪する呼吸困難が、患者が50歳後半に達する頃までに出現する。症状は、喫煙を継続し、**生涯におけるタバコへの曝露が多い人では、一般に進行が速い**。起床時の頭痛は、さらに進行した疾患で生じ、夜間の高炭酸ガス血症または低酸素血症を示唆する。

② **急性増悪はCOPDの経過の中に散発的に起こり**、予兆は症状の重症化である。増悪の具体的な原因を特定することはほとんどの場合不可能であるが、**増悪はしばしばウイルス性の上気道感染や急性の細菌性気管支炎が原因**となる。COPDが進行すると、急性増悪はより頻回となる傾向があり、平均して約3エピソード/年となる。急性増悪が起きる患者では、増悪再燃の可能性はるかに高くなる。

③ COPDは全身疾患である；一般内科疾患患者にCOPD患者が多く潜んでいる

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、除脂肪量の減少。

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。

抑うつ。糖尿病。睡眠障害。貧血。

骨粗鬆症：脊椎圧迫骨折(COPDの治療にステロイドを吸入や経口で使用)。

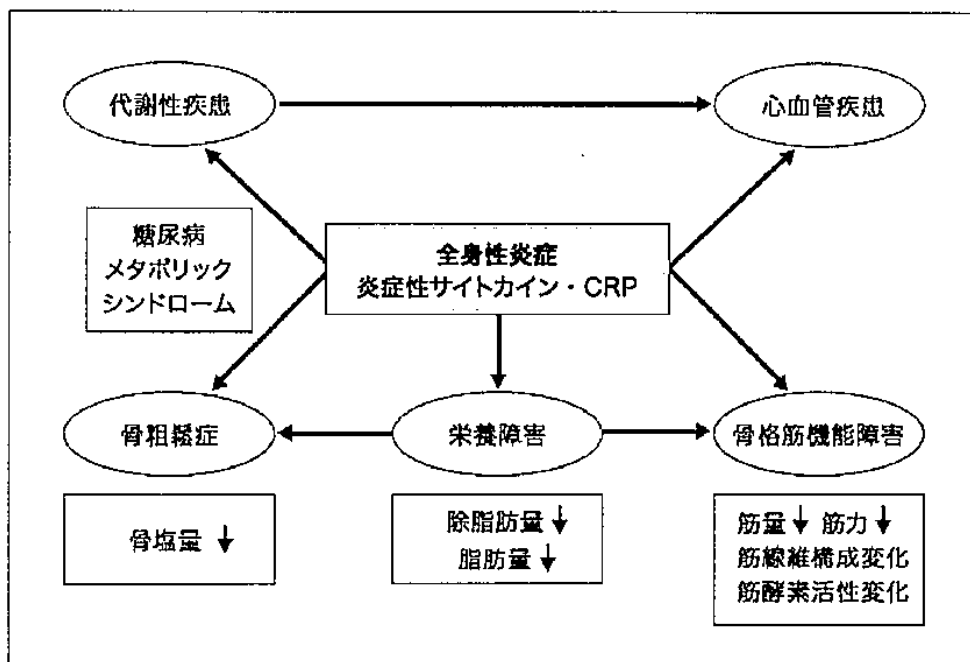
*男性 COPD 患者に合併する骨粗鬆症

骨粗鬆症は慢性閉塞性肺疾患（COPD）の全身合併症の1つであるが、呼吸器専門医を含めた内科医においてもその認知度は高くない。GOLD 分類で 1（軽症）～4（最重症）に該当した男性 136 例（平均年齢 71.6 歳）を対象とし、年齢や BMI、既存骨折や多発骨折の発生率などが分析された。男性 COPD 患者における**椎体骨折の発生率が 79.4%、2 つ以上の多発椎体骨折も 55.1%**に達していた。対象者のうち骨折が認められた 108 人中、骨粗鬆症の治療を受けていたのはわずか 4 人と約 4%であったと報告された。COPD に合併する骨粗鬆症に対する病態解明や認知度および治療率の向上が急務であるとした。

（第 18 回日本骨粗鬆症学会 2016 年 10 月報告：

帝京大学ちば総合医療センター 第三内科 岡崎 亮教授）

COPDの全身性炎症とsystemic effect



9. 予後

気道閉塞の重症度から COPD 患者の生存率が予測できる。

5 年生存率は

FEV₁（1 秒量）が 0.75L 未満であれば、約 30～40%

FEV₁が 0.75～1.25L であれば、約 40～60%

10. COPDの国際ガイドライン：COPDの国際的な治療指針

GOLDガイドライン 2017 改訂

(引用：一ノ瀬正和・東北大学呼吸器内科教授 GOLD日本委員会理事

: 日経メディカル 2017.3.2)

GOLDガイドライン 2019 改訂

(引用：倉原 優・国立病院機構近畿中央呼吸器センター

: Medical Tribune 2018.12.12)

COPDに関する国際的な組織である GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) は、「慢性閉塞性肺疾患の診断、治療、予防に関するグローバルストラテジー」を約6年ぶりに大幅改訂した。

COPD 治療薬の大規模介入試験が行われ、適切な治療を行えば呼吸機能や症状が改善することが明らかになってきた。増悪の抑制効果は薬剤によって異なることも分かってきた。

GOLD 2019 では、これまでのガイドラインで、重症度 A~D に対しては配合剤に関する初期治療選択肢までが示されていたが、今回「初期治療」と「フォローアップ治療」の2つのアルゴリズムに分けられた。フォローアップ治療に関しては「呼吸困難優位タイプ」と「増悪優位タイプ」の2つのフローが設定された。

①患者自覚症状と増悪回数だけで重症度を ABCD の4グループに分類し(ABCD 評価ツール)、それぞれのグループごとに薬剤選択の手順を示し(図1)。「COPD の増悪回数が多いほど予後は悪く、疾患の進行も早まることが分かり、増悪予防が重要になっている。薬剤選択の際に増悪の有無をより前面に出した。

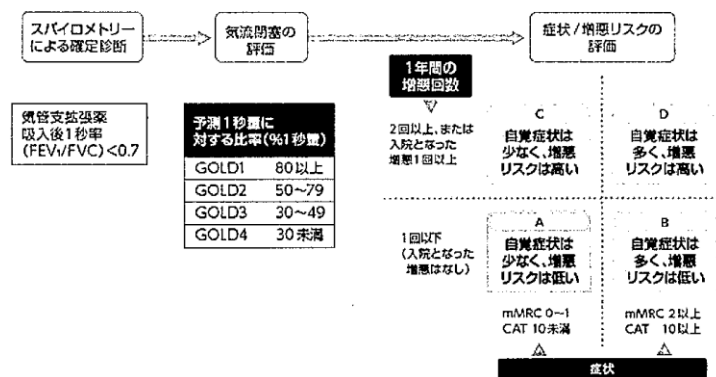


図1 改訂されたABCD評価ツール(「GOLD2017」によるものを一部改変)

症状と増悪回数によってA~Dの4つに重症度を分類。

mMRC: 呼吸困難(息切れ)を評価する修正MRC質問票。グレード0~4の5段階評価

CAT: COPD assessment test質問票、症状やQOLに関する8項目を各0~5点で回答、合計0~40点で評価。

FEV1: 1秒量、FVC: 努力肺活量

(日経メディカル 2017.3.2)

②GOLD2019GL で最も大きな変化は、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）と長時間作用性β₂刺激薬（LABA）が治療の中心として示され、吸入ステロイドの位置づけが後退した。

安定期の薬物治療では LAMA と LABA は共に第一選択薬として位置づけられていたが、その後、気管支の拡張効果の経年経過や増悪抑制効果をみると、現在の薬剤のラインナップの中では LAMAの方が優れていることが分かった。どちらの薬剤も使えるケースであれば、まずは LAMA から使っていくことになる。

図 1. 初期治療のアルゴリズム

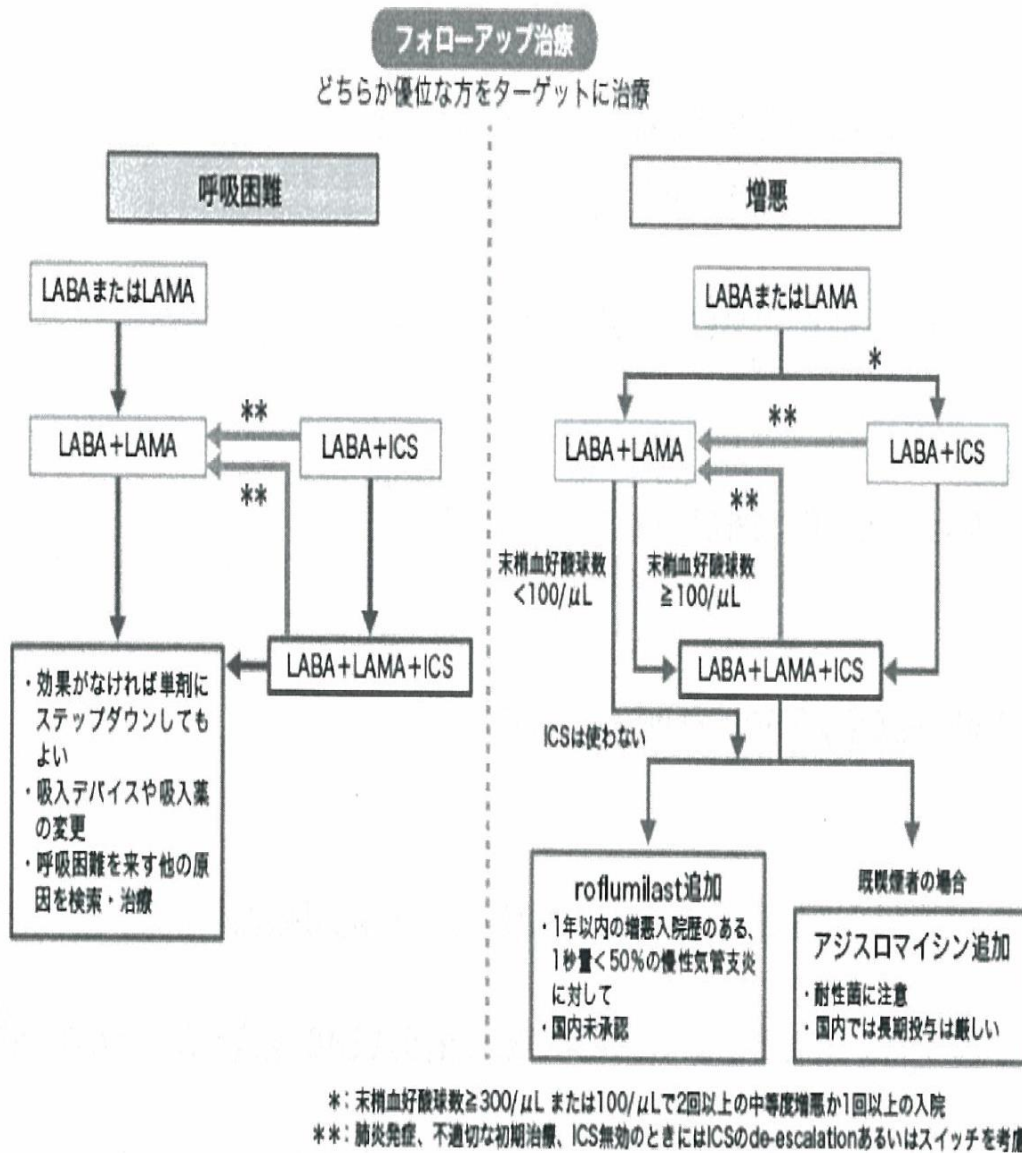


(Medical Tribune 2018.12.12)

③自覚症状が少なくても増悪リスクの高いグループCは、まず LAMA による治療を行い、症状が増悪するようなら LABA を併用するよう推奨された（図2）。初期治療となる単剤治療では、LABA 単剤よりも LAMA 単剤が有効というデータを受けた結果による。安定期の薬物治療では LAMA と LABA は共に第一選択薬として位置づけられていたが、どちらの薬剤も使えるケースであれば、まずは LAMA から使っていくことになる。

④自覚症状も多く、増悪リスクも高いグループ D の場合は、最初に行う治療で LAMA/LABA 配合剤を選ぶことと推奨している。場合によっては LABA+吸入ステロイドも選択肢とする形となった。

図2. フォローアップ治療のアルゴリズム



(Medical Tribune 2018.12.12)

⑤増悪リスクの高い COPD における LAMA/LABA（グリコピロニウム/インダカテロール）と吸入ステロイド/LABA（フルチカゾン/サルメテロール）による治療を比較した FLAME 試験では、**COPD の増悪抑制効果は LAMA/LABA による治療群で高かった。**

同様に増悪リスクの高い COPD に対して、**LAMA/LABA（チオトロピウム/サルメテロール）に吸入ステロイド（フルチカゾン）を加えた 3 剤併用療法**を 6 週間行った後、そのまま継続する群と、6 週後から 12 週間掛けて徐々に吸入ステロイドをやめて LAMA/LABA だけにした群を比較した WISDOM 試験では、**吸入ステロイドをやめても増悪頻度は変わらないことが示された。**これら 2 つの研究成果が COPD 治療における ICS の位置づけを後退させる根拠となっている。

⑥グループ C では、**吸入ステロイドで肺炎を発症するリスクが高まる患者もいるため、**最初の治療の選択肢は LAMA/LABA 配合剤としている。

グループ D では、この患者群は**吸入ステロイド治療を受けていると肺炎を発症するリスクが高い**と注意書きしている。

喘息合併例では LAMA+LABA+吸入ステロイドを推奨している。

LAMA/LABA 配合剤でも増悪する患者での**LAMA+LABA+吸入ステロイド**の併用、もしくは**LABA+吸入ステロイドの併用**について、言及してはいるものの、前者は臨床試験で検証中、後者は増悪を予防するエビデンスはないと付記している。

⑦末梢血好酸球数に応じた対応の違いである。例えば、LAMA を初期治療として導入して、その後 COPD 増悪が懸念される場合、**末梢血好酸球数が低ければ吸入ステロイドの併用はしない。**LAMA/LABA→LAMA/LABA+その他の薬剤追加というフローになる。(GOLD 2019)

⑧COPD に対して**最もエビデンスがある長期マクロライド療法はアジスロマイシン（ジスロマック）**であり、**開始 1 年目での COPD 増悪の発症率を半減させる効果**があると報告されている。(GOLD 2019)

アジスロマイシンを長期投与するのは国内の保険診療上厳しい。

⑨日本で用いられる**テオフィリン**は、今回「**非推奨**」になった。(GOLD 2019)

<3 剤併用で COPD 患者の全死亡率が低下：国際第Ⅲ相試験 IMPACT の事後解析>

IMPACT 試験では、増悪歴を有する症候性 COPD 患者 1 万 355 例(平均年齢 65.3 歳、男性 66%)をフルチカゾンフランカルボン酸 (FF) 100 μ g+ウメクリジニウム (UMEC) 62.5 μ g+ビランテロール (VI) 25 μ g の 3 剤併用群 (ICS/LAMA/LABA 群)、FF 100 μ g+VI 25 μ g の 2 剤併用群 (ICS/LABA 群)、UMEC 62.5 μ g+VI 25 μ g の 2 剤併用群 (LAMA/LABA 群) に 2 : 2 : 1 でランダムに割り付けて 52 週間治療した (各群とも 1 日 1 回吸入)。**3 剤併用療法は、2 剤併用療法に比べて全死亡率を有意に低下させる**ことが示された。死亡は ICS/LAMA/LABA 群で 98 例 (2.36%)、ICS/LABA 群で 109 例 (2.64%)、LAMA/LABA 群で 66 例 (3.19%) となり、LAMA/LABA 群に対する ICS/LAMA/LABA 群の全死亡の HR は 0.72 (95%CI 0.53~0.99、P=0.042) であった。(Medical Tribune 2020.4.14)

11. COPD 診断と治療のためのガイドライン 2018 (第 5 版)

(引用：COPD 新ガイドライン CareNet 2018. 5. 2)

(引用：COPD ガイドライン第 5 版ポイントの解説 ベーリンガープラス)

我国も 4 年ぶりに改訂がされた。国内でも薬剤選択の考え方は「GOLD ガイドライン 2017」を踏襲し同じ方向性となる。主な改訂点を下記に示した。

(1) 長期管理を鑑みた 4 つの管理目標

COPD は長期的な経過をたどる疾患であり生命予後だけでなく、4 項目の管理目標を定めた。現状の改善として

- ① **症状および QOL の改善**：労作時の呼吸困難（息切れ）、慢性の咳と痰である。
- ② **運動耐容能と身体活動の向上および維持**：日常の全ての身体の動きが含まれる。

将来のリスク低減として

- ③ **増悪の予防**：息切れの増加、咳や喀痰の増加、胸部不快感・違和感の出現などがみられる。増悪を繰り返すことは、患者の QOL 低下、呼吸機能低下、生命予後悪化と関連する。原因は呼吸器感染症と大気汚染が多い（約 30%は原因不明）
- ④ **全身合併症および肺合併症の予防・診断・治療**

(2) 薬物療法

① **吸入ステロイド**の使用は、**喘息を合併**しているケースに限る。

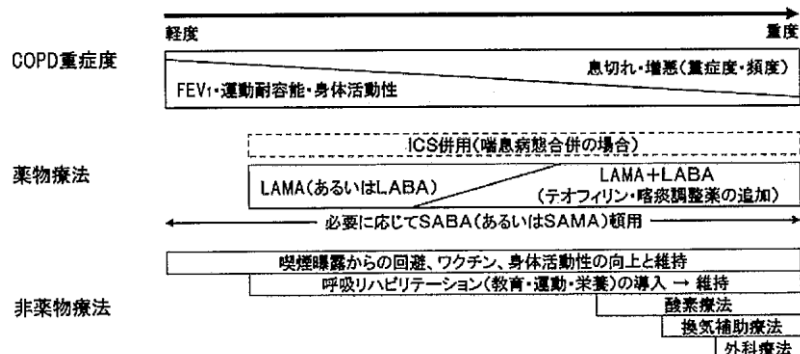
② 安定期の初期治療では、LABA より **LAMA を第一選択薬**とし、次の治療ステップでは **LAMA/LABA 配合剤**を推奨する。

- ・重症度がたかければ、最初から LAMA/LABA 配合剤を使用する選択肢もある。
- ・LAMA/LABA 配合剤は **1 秒量**だけでなく**肺過膨張の改善効果**も大きく、患者が自覚症状の改善効果を自覚しやすい。

③ **運動**などにより身体活動性を高めることの重要性をより強調する。

- ・薬物治療で肺機能を改善しても、身体活動が低ければ予後が悪くなり、**合併疾患**も悪化する。LAMA/LABA 配合剤などの新薬の登場で治療効果は格段に改善し、自覚症状も改善できるようになり、より体を動かすよう指導すべきとされている。

安定期COPDの重症度に応じた管理



12. COPDの適応症をもつ吸入薬

(1) 吸入気管支拡張薬

1) 長時間作用性吸入抗コリン薬 (LAMA:長時間作用性吸入抗ムスカリン薬)

スピリーバ吸入用 Cap. 18 μ g、スピリーバ 2.5 μ g レスピマット 60 吸入
(チオトロピウム臭化物水和物)

シーブリ吸入用 Cap. 50 μ g (グリコピロニウム臭化物)

エクリラ 400 μ g、ジェヌエア 30、60 吸入用 (2015.5 発売)
(アクリジニウム臭化物)

エンクラッセ 62.5 μ g エリプタ 7、30 吸入用 (2015.10 発売)
(ウメクリジニウム臭化物)

2) 長時間作用性吸入 β 2刺激薬 (LABA)

セレベント 25、50 ロタデスク、セレベント 50 ディスカス
(サルメテロールキシナホ酸塩)

オンブレス吸入用 Cap. 150 μ g (インダカテロールマレイン酸塩)

オーキシス 9 μ g タービュヘイラー 28 吸入 (ホルモテロールフマル酸塩水和物)

3) 長時間作用性吸入抗コリン薬(LAMA) +長時間作用性吸入 β 2刺激薬(LABA)

ウルティプロ吸入用カプセル (2013.11 発売)

グリコピロニウム (シーブリ吸入:LAMA)

+インダカテロール (オンブレス吸入:LABA)

アノーロエリプタ吸入用 7 吸入 (2014.9 発売)、30 吸入 (2015.10.1 発売)

ウメクリジニウム(LAMA) +ビランテロール (LABA)

スピオルト レスピマット 28 吸入 (2015.12 発売)

チオトロピウム (スピリーバ吸入:LAMA) +オロダテロール(LABA)

ピベスピエアロスフィア 28、120 吸入 (2019.9. 発売)

グリコピロニウム (シーブリ:LAMA) +ホルモテロール(オーキシス:LABA)

(2) 吸入ステロイド配合薬 (ICS 単剤は COPD 適応なし)

アドエア 125 エアゾール、アドエア 250 ディスカス 28 吸入、60 吸入

(フルタイド:フルチカゾンプロピオン酸エステル+セレベント:LABA)

シムビコートタービュヘイラー 30 吸入、60 吸入

(パルミコート:ブデソニド+オーキシス:LABA)

レルベア 100 エリプタ (COPD 適応追加承認:2016.12)

(フルチカゾン+ビランテロール:LABA)

テリルジー100 エリプタ (2019.5: 発売)

(フルチカゾン+ウメクリジニウム:LAMA+ビランテロール:LABA)

ビーレーズトリエアロスフィア 56、120 吸入 (2019.9: 発売)

(シムビコート:ブデソニド+オーキシス:LABA+シーブリ:LAMA)

13. 薬剤各論

COPD の薬物療法は、気管支拡張薬を中心に下記の 4 本柱からなる。

- (1) 気管支拡張薬： β_2 刺激薬、抗コリン薬、LABA+LAMA、テオフィリン
- (2) ステロイド薬
- (3) マクロライド系抗菌薬
- (4) 喀痰調整薬

(1) 気管支拡張薬

1) β_2 作動薬

気管支平滑筋を弛緩させ、粘膜線毛クリアランスを増大させる。

- ① サルブタモール（ベネトリン）のエアロゾルを定量噴霧吸入器により 2 パフ（ $100\mu\text{g}$ /パフ）、必要に応じて 1 日 4~6 回の吸入が低コストで、通常の実用薬である。定期的にも、必要に応じた使用より効果があるわけではなく、有害作用が増える原因となる。
- ② 夜間症状のある患者、および頻回投与が面倒な患者では、**長時間作用性 β_2 刺激薬**が選択される。選択肢には、粉末サルメテロール（セレベント）を 1 パフ（ $50\mu\text{g}$ ）、**1 日 2 回の吸入**がある。剤形のドライパウダーは、定量噴霧吸入器との協調がうまくできない患者には、より有効である。
- ③ インダカテロールマレイン酸塩（オンブレス吸入用 Cap.）（2011.9 発売）は、**長時間作用性吸入 β_2 刺激薬**で **1 日 1 回の吸入**で 5 分後から効果が発現し、24 時間持続する。即効性と持続性を兼ね備えている。
- ④ ホルモテロールフマル酸塩水和物（オーキシスタービューヘイラー）（2012.9 発売）1 回 1 吸入を **1 日 2 回吸入する長時間作用性吸入 β_2 刺激薬**である。吸入 5 分後に速やかな効果発現を示し、約 12 時間効果が持続するという。

COPD 用の長時間作用性吸入 β_2 刺激薬は、セレベント、オンブレス、オーキシスの 3 剤となった。

⑤ **長時間作用薬を必要に応じて、1 日 3 回以上使用すると、不整脈のリスクが増大するため、患者に短時間作用型と長時間作用型の薬物の違いについて教育すべきである。**

有害作用は、どの β_2 作動薬を使用しても一般に起こり、**振戦、不安、頻脈、軽度の低カリウム血症**などがある。長期連用によって β_2 受容体の減少（ダウンレギュレーション）が起こり、吸入 β_2 刺激薬の反応が鈍くなるとも言われている。

2) 抗コリン薬

ムスカリン性受容体（ M_1 , M_2 , および M_3 ）の競合的阻害により気管支平滑筋を弛緩させる。

- ① **長時間作用型抗コリン薬（LAMA）**であるチオトロピウム（スピリーバ）は、 M_1 および M_3 選択性であり、投与量は $18\mu\text{g}$ を **1 日 1 回吸入**で、作用が 24 時間持続する。我国の第一選択薬である。抗コリン薬の有害作用は、散瞳、目のかすみ、口渇である。緑内障、前立腺肥大排尿障害には禁忌。

② COPD 用 2 剤目の **1 日 1 回吸入 LAMA であるグリコピロニウム（シーブリ）**は、吸入用カプセル専用の**ブリーズヘラー**吸入器を用いる（2012.11 発売）。

③COPD 用 3 剤目の **1 日 2 回吸入（LAMA）のアクリジニウム（エクリラ）**が登場した。操作性に優れたドライパウダー用**ジェヌエア**吸入器を使用している。血中で活性のない代謝物に速やかに分解される（2015.5 発売）。

④**ウメクリジニウム（エンクラッセ）**は、ドライパウダー用吸入器**エリプタ**を使用し、**1 日 1 回 1 吸入**（2015.10 発売）。

3) 長時間作用性吸入抗コリン薬(LAMA) +長時間作用性吸入 β 2 刺激薬(LABA)の合剤

① **ウルティプロ吸入用カプセル**の登場（2013.11 発売）

LAMA のグリコピロニウム（シーブリ吸入）と LABA のインダカテロール（オンブレス吸入）の配合で、**1 日 1 回 1Cap.**を吸入器「ブリーズヘラー」で吸入する。本剤は、COPD 患者 2,144 名（日本人 182 名を含む）を対象とした第 3 相臨床試験において、インダカテロール群（オンブレス）、グリコピロニウム群（シーブリ）、プラセボ群に対して、オープンラベル試験のチオトロピウム（スピリーバ）に比較しても有意に呼吸機能を改善した。なお、国際共同治験である 10 の臨床試験において、7,000 名の COPD 患者が参加している。

② **アノーロ エリプタ 7 吸入用**（2014.9 発売）

LAMA としてウメクリジニウム、LABA としてビランテロールを配合する。ビランテロールはステロイド薬フルチカゾンとの配合薬（レルベア エリプタ吸入用）が喘息治療薬として使用されている。アノーロ エリプタは単剤で労作時の息切れなどをコントロールできない患者に有効で、吸入操作が簡便な吸入器「エリプタ」を使用している。日本人を含む第 3 相国際共同試験や国内の長期試験などで、トラフ FEV₁ 値、FEV₁ 値が改善されている。副作用は、第 3 相国際共同試験で 7.5%にあり、頭痛、口内乾燥、味覚異常などが主なものであり、重大な副作用に心房細動が報告されている。過度な使用により不整脈や心停止などの発現があることを伝える。**1 日 1 回 1 吸入**なるべく同じ時間帯に吸入するよう指導する。

③**スピオルト レスピマット 28 吸入**（2015.11 発売）

LAMA のチオトロピウム（スピリーバ）と LABA のオロダテロールの配合剤で、用法・用量は **1 日 1 回 2 吸入**。吸入器「レスピマット」は、薬剤を含んだ柔らかく細かい霧を長くゆっくりと生成し、噴霧させる独自の送達システムとなっている。

国際共同第Ⅲ相試験；COPD 患者 5162 名（日本人 413 名を含む）を対象とし、実薬対照、ランダム化二重盲検並行群間比較試験（同じデザインで実施した 2 試験：TONADO 1 及び TONADO 2）で、本剤を COPD 患者 1024 名（日本人 78 名を含む）に 1 日 1 回 52 週間吸入投与した。本剤は投与 5 分で肺機能 (FEV₁) の改善がみられ、投与 24 週後の FEV₁AUC_{0-3h} 及びトラフ FEV₁ 並びに St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) による生活の質 (QOL) は単剤（チオトロピウム 5 μ g 及びオロダテロール 5 μ g）に対して、統計学的に有意な差が示された。また、日本人集団でも同様の結果が得られた。

4) テオフィリン

①テオフィリンは、COPDの慢性安定期および急性増悪の治療において、現在ではあまり役割を果たしていない。**大規模臨床試験のCOPD増悪例に吸入ステロイド、低用量テオフィリンの併用で効果がなかったエビデンスがある。GOLD2019ではテオフィリンは非推奨である。**

②有害作用はよくみられ、不眠、胃腸の不調などが、血中濃度が低いときにさえもみられる。**上室性不整脈、心室不整脈、および発作**など、より重篤な有害作用が血中濃度20mg/L以上で起こりやすい。テオフィリンの肝代謝(CYP1A2)は極めて多様で、遺伝的要因、年齢、喫煙、肝機能不全、およびマクロライド系やフルオロキノロン系の抗生物質や鎮静作用の少ないヒスタミン₂遮断薬など一部の薬物により影響される。

(2) 吸入コルチコステロイド

①吸入コルチコステロイドは、**COPDの適応はないが**、フルチカゾン(フルタイド)、ベクロメタゾン(キュパール)が使用されてきた。GOLD2019は吸入コルチコステロイドで**肺炎発症のリスクが高まると注意している。**

GOLD 2019、Japan GL 2018では、**ステロイドの使用は喘息合併例に限るとされ**、COPD治療におけるステロイドの位置付けが後退した。

(3) マクロライド系抗菌薬

①クラリスロマイシンは**びまん性汎細気管支炎**やCOPDなどに対するマクロライド療法が保険上認められた(2011年9月)。

②マクロライド抗菌薬は**増悪抑制効果**を有するが、**抗菌作用というよりも、好中球の炎症抑制作用によって有効性を発揮(気道上皮細胞の免疫増強作用)**しているとされている。

③全増悪頻度の抑制だけでなく、重症の増悪頻度の抑制、増悪による外来受診や入院の頻度抑制、増悪に対する治療介入時の増悪の持続期間の短縮、次の増悪が生じるまでの期間の延長、QOLの向上などが報告されている。

④増悪頻度の抑制効果はLABAやLAMA、ICSを使用している患者でも認められている。

⑤**エリスロマイシンやクラリスロマイシンの場合は少量長期内服**となるが、**耐性菌の検出頻度の変化はこれまで認められていない。**GOLDはアジスロマイシン(ジスロマック)を推奨している。

<マクロライド系抗菌薬の長期投与について>

①抗菌薬は必要となしに短期間処方されるのが一般的であるが、マクロライド系抗菌薬の長期投与がある。びまん性汎細気管支炎(DPB)は、未治療の場合、診断から5年以内に約50%が死亡するというきわめて予後の悪い疾患であるが、**マクロライドの少量長期療法が行われるようになって死亡率が急速に低下した。**日本発の治療法で、その効果が判明し

たのは 1980 年代になってのことである。

② マクロライド系抗菌薬は DPB における投与量は通常よりも少なく、一般的な重感染症最小発育阻止濃度を下回っているので、主に**抗炎症作用を期待**しての治療であろう。抗炎症作用といっても多くの説があり、**バイオフィルム形成、免疫調整、肺胞マクロファージによる食作用の亢進作用**などが知られている。

③一般にマクロライド系抗菌薬は、**肺胞マクロファージによって細胞内に濃縮されやすく、血清濃度よりもクラリスロマイシンで約 400 倍、アジスロマイシンで約 800 倍高いレベル**になるとされていて、これが比較的低用量で奏効する理由と考えられている。

④ エリスロマイシンやクラリスロマイシンは **14 員環のマクロライドで、15 員環のアジスロマイシン**などは、DPB に有効性が高い。16 員環を有するマクロライド（ジョサマイシンなど）は DPB に無効と考えられており、ガイドラインにおいても推奨されていない。

⑤臨床試験において、**最低 6 ヶ月程度の投与が継続され、大部分は治療開始 2 年後までに**中止に至っている。臨床症状、X 線写真所見、および肺機能測定値が改善または安定するまでということになる。

⑥ マクロライド系抗菌薬には**モチリン様作用**があり、低用量であっても下痢が生じる可能性がある。**モチリンは消化管の蠕動運動を活発にするホルモン**で、消化管運動を活発にすることが報告されている。腸内細菌叢のバランスが崩れるという以外の理由で**下痢や腹痛が生じることがあり**、とくに服用当日など早期に生じる下痢はこの作用による可能性が高いとされている。
(Care Net 2018.11.22)

(4) 喀痰調整薬

喀痰調整薬は痰の粘弾性の改善に加え、**抗酸化作用**などを有しており、それらにより有効性を発揮しているとされる。**喀痰調整薬は COPD の増悪頻度と増悪回数を有意に減少させるエビデンス**が有る。N-アセチルシステイン（**ムコフィリン**）、カルボシステイン（**ムコダイン**）、アンブロキシソール（**ムコソルバン**） などがある。

14 O₂療法

Japan GL 2018 では、高流量の高濃度酸素を経鼻で投与できる**高流量鼻カニューレ酸素療法**が適応となったことから、今回の改訂では、酸素療法において、非侵襲的陽圧換気療法前（高 CO₂血症がない状態）での使用を推奨している。

① 長期の O₂療法は、Pao₂ (arterial oxygen tension : 動脈血酸素分圧) が慢性的に 55mmHg 未満の COPD 患者に、延命効果がある。24 時間持続投与は、12 時間の夜間投与計画よりも効果がある。O₂療法は、ヘマトクリットを正常な水準に回復させる。神経心理学的因子を、おそらく睡眠の促進により、適度に改善する。肺の血行動態異常を改善する。O₂療法はまた、多くの患者で運動耐容能を高める。

② O₂ は鼻カニューレにより、PaO₂ が 60mmHg を超える (SaO₂ : arterial oxygen

saturation 動脈血酸素飽和度が 90%を超える) のに十分な流量 (通常は安静時で 3L/分以下) で投与される。O₂は電動式の O₂濃縮器、液体 O₂装置、または圧縮ガスのシリンダーにより供給される。**濃縮器は、活動性を制限するが、最も安価なため、家庭で大半の時間を過ごす患者に選択される。**そのような患者は、電気が故障した場合のバックアップや携帯用に、小型の O₂ボンベが必要である。

③ 液体装置は家庭の外で大半の時間を過ごす患者に選択される。液体 O₂のキャニスターは持ち運びが簡単で、圧縮ガスの携帯シリンダーより容量が大きい。**全ての患者に、O₂使用中に喫煙することの危険性を教えなければならない。**

患者の O₂使用量が節約できる吸気中のみ O₂を送る装置は、**連続供給装置**と同じくらい効果的に低酸素血症を改善する。

④ **航空機内では気圧が低い**ため、一部の患者は飛行中に O₂補給が必要である。長期フライト中は O₂補給を行うべきであり、予約時にその旨を航空会社に通知する必要がある。必要性を記載した医師の診断書、出発前の O₂処方箋を求める。フェイスマスクしか用意していない航空会社もあるので、患者は自分の鼻カニューレを持参すべきである。目的都市での O₂装置の手配は、前もって行い、供給者が空港で旅行者を出迎えられるようにすべきである。

*在宅酸素療法 (HOT : Home Oxygen Therapy)

① 重症の COPD 患者でも在宅療養や外出を可能にする方法が在宅酸素療法。家庭のコンセントで使える。酸素濃縮装置 (酸素吸入器) によって、カニューラという細いビニールのチューブを鼻に装着し、必要時あるいは常時、酸素を体に供給する。酸素の吸入量は医師の指示通りにする。

② 病院から、医療用酸素を取り扱っている業者に取り次いでもらい、酸素濃縮装置をレンタルして自宅に設置する。(液体酸素もあるが重たく扱いが難しい) 月に 1 度、専門の業者が家を訪問して、機械に不具合がないかチェックをする。レンタル料は 1 ヶ月約 80,000 円 (2008 年) になり、健康保険が適用されるので、3 割負担の場合は約 24,000 円である。外出のためだけではなく停電に備えて、ポータブル酸素ボンベも常備しておくことと安心である。

③ ポータブル酸素ボンベの持ち運びは、ショッピングカート型、リュックサックかショルダーバッグ型があり、リュックサック型は重たいので体力がない患者には不向きである。

④ **ポータブル酸素ボンベの種類は、酸素ボンベの元栓を開くと連続で酸素が出るタイプと電池で動くモーターを取り付けた呼吸に合わせて酸素が出るタイプがある。**

酸素濃縮器は家庭用コンセントがあれば 24 時間酸素が供給できるが、ポータブル酸素ボンベは、1 本に含まれる容量に限界がある。外出時は酸素不足や電池切れに注意し、あらかじめ外出時間を計算しておく必要がある。

⑤ **日常生活での注意** ; 家にいる時は、酸素濃縮器から酸素を供給する。外出用の酸素ボンベは直射日光のあたらない所に保管する。**火を付ける時は他の人に頼むか、吸入を外す。IH クッキングヒーターが便利である。**

15 増悪への予防（服薬指導に）

主な増悪予防策は、**禁煙、予防接種、薬物治療の3つ**である。禁煙すると増悪が3分1に減少するとされており有効な手段である。喫煙者は非喫煙者に比べ増悪頻度が高い。

(1) 禁煙

禁煙は、極めて困難であるが極めて重要である。

(2) 予防接種

① ワクチン接種も増悪抑制が期待できる。インフルエンザワクチンは、全ての COPD 患者に対し接種が勧められると**ガイドラインは明記している。増悪頻度を減少させるだけでなく、増悪による死亡率を半減させる**との報告がある。COPD 患者は**全て、毎年インフルエンザワクチンの接種を受けるべき**である

② **肺炎球菌ワクチン**では、全患者に推奨できるエビデンスはないが、65歳未満で非常に症状が重い患者では有効だった。**両ワクチンを併用すると、インフルエンザワクチン単独使用に比べ、感染性増悪の頻度が減少**することも分かっている。肺炎球菌ワクチンは65歳以上の COPD 患者及び65歳未満で%FEV1が40%未満の COPD 患者の接種が勧められる。

（日本呼吸器学会；COPDガイドライン 2009）

(3) 身体活動：運動療法として

呼吸不全のための活動低下または長期入院の結果生じる骨格筋の運動能力低下は、段階的運動プログラムにより、改善されうる。呼吸筋に特化したトレーニングは、有酸素運動による全身的な身体調整ほど有用ではない。通常のトレーニングプログラムは、数分間のトレッドミル上でのゆっくりした歩行またはエルゴメーターでの無負荷の自転車運動から始める。運動時間と運動負荷は、患者が呼吸困難をうまく抑えて20～30分続けて運動ができるようになるまで、4～6週かけて徐々に増やしていく。

極めて重症の COPD 患者は、一般に時速 1.6～3.2km で 30 分間歩くための運動計画を達成できる。維持運動は、健康維持のために週 3～4 回行うべきである。O₂ 飽和度をモニターし、必要に応じて O₂ 補給を行う。**上肢のレジスタンストレーニング**によって、入浴、着替え、清掃などの日常作業が行いやすくなる。日本呼吸器学会は、**フライングディスク**を推奨している。COPD 患者には、日常生活の活動中のエネルギーの節約の仕方や、活動のペースの維持の仕方を教育すべきである。

(4) 栄養

COPD 患者は、体重減少および栄養欠乏のリスクがあり、その理由には、**呼吸による安静時エネルギー消費量が 15～25%増大**する。代謝および熱産生が食後に大きく増加する（食事による産熱効果）、これはおそらく膨張した胃によって既に平坦化した横隔膜の下降が妨げられるため呼吸仕事量が増大するからと思われる。日常生活におけるエネルギー消費量の亢進、必要なカロリーに対する摂取量の減少、TNF- α などの炎症性サイトカインの異化作用などがある。全身の筋力や O₂ の効率的な利用は損なわれている。**栄養状態が悪い患者は予後が悪い**ので、栄養不良や筋萎縮を予防また改善するために、運動に関連する十分なカ

ロリー摂取ができるバランスのとれた食事を勧めるのが賢明である。

(5) 手術

重症 COPD の治療の外科的な選択肢には、肺容量減少術と肺移植がある。機能していない気腫領域を切除する**肺容量減少術**は、重症の気腫が主に肺上葉にあり、肺リハビリテーション後も運動能ベースラインが低い患者において、運動耐容能および 2 年後死亡率を改善する。肺移植の目的は、生存期間の延長がほとんどないため、生活の質の改善にある。肺気腫に対する肺移植後の 5 年生存率は 45~60%である。

16 COPD の急性増悪の治療

即時の目標は、十分な酸素化を確実にすること、気道閉塞を改善すること、基礎疾患を治療することである。急性増悪の原因は通常不明だが、一部は細菌性またはウイルス性感染による。喫煙、刺激物の吸入暴露、高濃度の大気汚染も寄与する。

① 増悪の典型的な症状として、**痰、咳、息切れの 3 つ**が挙げられる。

② COPD の病期が進行しているほど増悪の頻度が高い。

(年間頻度 II 期：中等度：2.68 回、III 期：重症：3.43 回)。

③ 換気補助療法が必要であった患者の 1 年間の死亡率は 40%、3 年後には半数が死亡。

<増悪期の薬物療法>

① 増悪期の薬物治療は、**ABC アプローチ**が基本となる。

A: antibiotics B: bronchodilators C: corticosteroids

② 増悪時の第一選択薬は **B (bronchodilators) の気管支拡張薬である短時間作用性 β_2 刺激薬 (SABA) の吸入**である。

③ 痰が膿性化して感染症罹患の兆候があれば、**A (antibiotics) の抗菌薬**を使用する。増悪の原因として多いのは**呼吸器感染症**であるが、約 30%は原因が特定できない。

④ 安定期の病期が III 期 (高度の気流閉塞) 以上であり、入院管理が必要であれば、**C (corticosteroids) の全身性ステロイド薬**の投与を考慮する。

(1) 気管支拡張薬

① **β_2 作動薬、抗コリン薬、およびコルチコステロイド**は、気道閉塞の改善を目的に、 O_2 療法 (O_2 の投与形態はどれでもかまわない) と同時に開始されるべきである。

② **β_2 作動薬は急性増悪に対する薬物療法の基本**である。最も広く用いられる薬物はサルブタモール (ベネトリン) で、2.5mg を**ネブライザー**により、または 2~4 吸入 (100 μ g/パフ) を定量噴霧吸入器により 2~6 時間毎に投与する。定量噴霧吸入器を用いた吸入は、速やかに気管支を拡張する。ネブライザーが定量噴霧吸入器より有効であることを示すデータはない。

(2)コルチコステロイド

・コルチコステロイドは、軽度の増悪以外の全ての増悪に即座に開始すべきである。選択肢には、プレドニゾロン（60mg を経口にて1日1回、7～14日かけて漸減）およびメチルプレドニゾロン（メドロール）（60mg を静注にて1日1回、7～14日かけて漸減）などがある。ステロイド全身投与は回復までの時間を短縮し治療の失敗率を減らす。

(3) 抗生物質

・膿性痰のある患者では、増悪には抗生物質が推奨される。一部の医師は経験的に、喀痰の色の変化、または非特異的胸部 X 線の異常に抗生物質を投与する。しかし、ルーチンの培養やグラム染色で、常在ではない細菌または耐性菌が疑われない限り、治療開始前には必要ない。患者は、**喀痰が正常から膿性に変化すれば、さし迫った増悪の徴候であると判断し、10～14日間コースの抗生物質療法を開始**することもある。抗生物質による長期予防投与は、気管支拡張症などに推奨される。

◆ 換気補助

非侵襲的陽圧換気（例、フェイスマスクによる圧サポートまたは二相性陽圧換気）は、完全な機械的人工換気の代替療法である。非侵襲的換気は、重症増悪の患者（呼吸停止の即時危険のない、血行動態が安定している患者で、pH が 7.30 未満と定義される）で、挿管の必要性を減らし、入院期間を短縮し、死亡率を低下させる。

ABG（arterial blood gas：動脈血ガス）レベルおよび精神状態の悪化、ならびに呼吸疲労の進行には、気管内挿管および機械的人工換気が適応となる。

症例 1 起床時や入浴時などに息切れを感じる COPD の 60 歳男性

Rp メプチンスイングヘラー10 μ g 1本 (SABA)
呼吸困難予想時 1回1~2吸入 (1日8吸入まで)

①気管支炎を契機にして咳嗽・喀痰が出現。抗菌剤服用により咳嗽・喀痰が軽減したが、労作時の息切れが改善しないため来院した。

②呼吸機能検査では中等症 COPD ; %1 秒量は 71%であった。

③短時間作用性 β 2 刺激剤の**メプチンスイングヘラーを階段の上る前など、息苦しく感じる**ことが予想される前に**1吸入、1日8回まで吸入(8吸入、成人:2吸入/回)**するよう指示された(**アシストユース**)。その結果、階段が以前より楽に上がれるようになった。

(喘息は呼吸困難自覚時に使用:**レスキューユース**)

(処方根拠)

①COPD 患者では、長時間作用性気管支拡張剤を使用しても、酸素消費量が多い労作をする時には息切れが起こる。このような息切れが、知らないうちに日常生活の制限や QOL の悪化を招く。**日常生活における労作時の息切れを少しでも改善させる目的で処方するのが短時間作用性 β 2 刺激剤**のプロカテロール(メプチン)、サルブタモール(サルタノール/ベネトリン)、フェネテロール(ベロテック)の吸入である。吸入直後から効果が得られるため、患者の QOL は大きく改善する。

②添付文書に1回2吸入と記載があるが、1回1吸入で労作時の息切れが改善するのであれば、副作用の発症を避ける点からもその方が望ましい。**主に労作時呼吸困難の予防(アシストユース)**に使用されるが、**労作時呼吸困難の軽減(レスキューユース)**目的でも使用することがある。

③短時間作用性 β 2 刺激剤の**主な副作用は、動悸(心拍数の増加)と手の振るえ(錐体外路症状)**である。吸入時に自分で計って、心拍数が速くならなければ、1回1吸入を2~3時間ごとに使用してもよい。QOL が改善すれば目的達成である。

④メプチンには、顆粒、錠剤、シロップ、ドライシロップ、メプチン吸入液(1987年発売)、メプチン吸入液ユニット、メプチンキッドエアー、メプチンエアー、メプチンスイングヘラー(ドライパウダー用)などの剤形がある。

(巽 浩一郎: 医師が処方を決めるまで COPD、日経 DI クイズ、日経ドラッグインフォメーション編 11、pp. 20-21、2009 改変)

症例2 COPDの60歳男性

RP スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g	1 Cap.	(LAMA)
1日1回 朝吸入		7日分

・5年ほど前から、慢性閉塞性肺疾患(COPD)で治療中である。これまでアトロベントを1日3回吸入していたが処方の変更となった。お酒が苦手という。

(処方根拠)

①COPDは進行性の気流制限を呈する。炎症から気流制限を生じる気管支喘息と似た部分があるが、臨床経過が異なり、薬物療法の内容も異なる。喘息では β 2刺激剤、ステロイド剤がよく用いられるが、COPDの第一選択薬は気管支拡張作用のある抗コリン剤である。

②抗コリン剤の吸入剤であるアトロベントは1回の吸入で5～8時間の作用持続である。軽症のCOPDは、これらの短時間作用型の頓用でよいが、中等症以上では1日3～4回の吸入が必要である。スピリーバ(チオトロピウム)は、長時間作用型の抗コリン剤である。**本剤は、1回の吸入で24時間作用が持続するので、中等症以上のCOPDに継続的に使用するコントローラーとしての役割**である。

③本剤の副作用は、抗コリン作用による口渇である。多くは90日以内に発現し、対策に湿らせたガーゼマスク、加湿器、キャンディーや氷をなめる、うがいをする、などがある。

④**使用上の注意点は、吸湿によって本剤の吸入量が低下する。**本剤の包装は、1ブリスター(7 Cap.)は2列で構成され、ミシン目にそって切り離す(添付文書に記載あり)。アルミ包装を強く剥がすと、次のカプセルも出てしまうことがあり、これを使用しない。**使用直前に1カプセルだけ取り出すよう指導する。25度Cを超えないよう夏場は冷蔵庫に保管する。**(14・28カプセル包装)。

⑤アトロベントは無水エタノールを含むが、スピリーバの添加剤は乳糖のみで、本患者はスピリーバが適している。

(笠原英城：日経D I クイズ 服薬指導・実践編7、pp.103-104、2005 改変)

* 「スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g」(2004年12月発売)と「スピリーバ2.5 μ g レスピマツト 60吸入」(2010年5月発売)の同等性

- 1カプセル(18 μ g) 粉末・1日1回1吸入・器具“ハンディヘラー”
＝レスピマツト(1吸入2.5 μ g) 液体・1日1回2吸入・器具“レスピマツト”
- 1カプセル18 μ g吸入とレスピマツト2吸入5 μ gが**临床上同等**に設計されている。

* チオトロピウムのミスト吸入薬でCOPD患者の死亡リスクが52%上昇(2011/7/5)

カプセルと吸入液の2種類の製剤がある。カプセルの内容物は微細な粉末で、これを専用の吸入器「ハンディヘラー」で吸入する。一方、吸入液はカートリッジに充填されており、

「レスピマット」という吸入器に取り付けて吸入する。このレスピマットは、噴射ガスを使わずに薬剤をごく細かい霧状にして噴出する新型のソフトミスト吸入器である。慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に長時間作用型抗コリン薬のチオトロピウムを投与すると、呼吸困難が軽快し増悪リスクも低下する。チオトロピウムのミスト吸入製剤は患者の全死因死亡リスクを有意に高めることが明らかになった。米 Johns Hopkins 大学医学部の Sonal Singh らが、メタ分析の結果を BMJ 誌 2011 年 6 月 18 日号に報告した。チオトロピウムミスト吸入薬は死亡リスクの有意な上昇と関係していた。全死因死亡は、チオトロピウムミスト群の 3,686 人中 90 人、偽薬群の 2,836 人中 47 人で、相対リスクは 1.52 (95%信頼区間 1.06-2.16、 $P=0.02$) になった。チオトロピウムミスト吸入薬が COPD 患者の死亡リスクを上昇させることが示された。現在、粉末吸入薬とミスト吸入薬の有効性と安全性を直接比較する臨床試験が実施された。

*** チオトロピウム霧状吸入剤の死亡リスクの懸念、大規模 RCT で払拭 (2013/9/2) TIOSPIR**
試験では、2010~11 年、世界 50 カ国の医療機関で COPD 患者 1 万 7,135 人（平均年齢 65±9 歳、男性 71%）を登録。霧状吸入剤を 1 日 5 μ g か 2.5 μ g、またはドライパウダー吸入剤を 1 日 18 μ g 使用する 3 群にランダムに割り付けた。除外基準は、6 カ月以内の心筋梗塞、クラス III または IV の心不全による入院、1 年以内の新規治療を要する不安定な不整脈などとした。今回の RCT は、霧状吸入剤による死亡リスク上昇を示唆した上述のメタ解析の 10 倍近い死亡を含む大規模試験。分析の結果、ドライパウダー吸入剤と比べ、安定心血管疾患がある場合も含めて、死亡や不整脈の増加は認められなかった。

症例 3 平地で歩くとすぐ息が切れる COPD の 65 歳男性

Rp 1	スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g	28 Cap.	(LAMA)
	1日1回 朝	1回1吸入	
Rp 2	メプチンクスイングヘラー10 μ g	1本	(SABA)
	呼吸困難予想時	1回1~2吸入	(1日8吸入まで)

(処方根拠)

①COPD 患者の労作時息切れに対する基本的治療薬の一つである長時間作用性吸入抗コリン剤の(チオトロピウム)スピリーバは、気管支平滑筋などの気道におけるムスカリン M3 受容体の拮抗剤である。24 時間以上の効果が期待できるため 1 日 1 回の吸入でよい。

②2008 年秋に結果が報告された「UPLIFT 試験」により、COPD に対するスピリーバによる早期治療介入の意義が認められた。本大規模臨床試験は、日本人 100 例を含む全世界 6,000 例の COPD 症例を集積し、**4 年間にわたって観察した前向き研究**(プラセボ対照群の 2 重盲検法)である。その結果、スピリーバの吸入によって下記が認められた。

- a. 4 年間にわたる呼吸機能や QOL の改善
- b. 中等症の症例で経年的な呼吸機能の低下を抑制
- c. 増悪を減少
- d. COPD 患者の死亡率を低下
- e. 4 年間にわたる安全性
- f. 心疾患(うっ血性心不全、心筋異常)の発症が対照群より少なかった。
- g. 呼吸困難、呼吸不全の発症が対照群より少なかった。
- h. 肺炎のリスクを上昇させなかった。

本剤の投与だけでなく、短時間作用性気管支拡張剤の併用による患者の QOL 向上を忘れてはならない。

(巽 浩一郎：医師が処方を決めるまで COPD、日経 DI クイズ、日経ドラッグインフォメーション編 11、pp. 21-22、2009 改変)

***スピリーバとセレベントを比較した大規模臨床試験「POET-COPD」の結果(2011/03/24)**

長時間作用性抗コリン剤スピリーバ(チオトロピウム)は長時間作用性 β 刺激剤セレベント(サルメテロール)と比べて、COPD の増悪リスクを有意に抑制した。本試験は中等症から最重症の COPD 患者 7,376 人を対象に欧米で実施された 1 年間の 2 重盲検試験。

スピリーバ(18 μ g)群は、セレベント(50 μ g)群と比べて、COPD の初回増悪までの期間 42 日間を有意に遅らせ、そのリスクを 17%抑制させた。COPD 重症度別では、スピリーバは中等度で 14%、重度で 28%の増悪リスク抑制を示した。

症例 4 3 ヶ月前から咳嗽と 5 分ぐらいの散歩でも呼吸困難を訴える 75 歳男性

RP1	ウルティプロ吸入用 Cap.	14Cap.	(LAMA+LABA)
	1 回 1 吸入	1 日 1 回	朝
RP2	サルタノールインヘラー 100 μ g	1 本	(SABA)
	1 回 1~2 吸入	労作時・息切れ時	(1 日 8 吸入まで)

・20~66 歳まで 20 本/日の喫煙歴があり、66 歳時に肺結核の治療歴がある。

3 ヶ月前から咳嗽と 5 分程度の歩行で呼吸困難 (mMRC グレード 3 相当: 息切れの程度) を認めるため受診した。

・胸部所見に特記すべきことはなく、胸部 X 線写真では陳旧性肺結核の所見を認める。

胸部 CT では LAA (気腫病変) は明らかでない。スパイロメトリーでは FEV1 は 1.08L、FEV1 は 1.08L、FEV1%は 45.4%、% FEV1 は **46.4% (GOLD・stage3:重症 COPD)** であり、高度の気流閉塞 (**病期分類三期**) を認める。

(処方根拠)

① COPD の管理アルゴリズムでは、LAMA (第一選択薬) または LABA の単剤か、それとも 2 剤の配合剤を用いるかを判断しなければならない。

② 本例は呼吸困難も気流閉塞も高度であり、身体活動性の低下も気流閉塞による肺の動的過膨張が主な原因と考えられる。そこで、**早期に気流閉塞の最大限の解除を期待**して、**LAMA/LABA 配合剤**のウルティプロ (グリコピロニウム・インダカテロール) を処方した。

③ 9 日後の再診日には「すごく楽、咳もなくなった」と笑顔が見られ、COPD アセスメントテスト (CAT) スコアも 20 点から 13 点に低下し、FEV1 は 1.61L、FEV1%は 46.5%、% FEV1 は 69.1% (stage 2) と**改善を示した**。

(西川正憲: 医師が処方を決めるまで COPD、日経 DI クイズ、日経ドラッグインフォメーション編 16、pp. 26、2014)

***mMRC グレード**; 呼吸困難 (**息切れ**) を**評価**する質問票である。

グレード 0: 激しい運動をしたときだけ息切れがある。

グレード 3: 平坦な道を約 100m、あるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。

***COPD アセスメントテスト (CAT) スコア**; COPD の状態が**健康と日常生活**にどのような影響を与えているか、COPD 患者と主治医が知り、共有する 5 段階評価による質問票である。このテストによって、今の COPD の状態を的確に医師に伝えられ、またテストの点数によって、患者の状態により合った治療を行うことができるようになる。

症例 5 感冒にかかりやすい COPD の 62 歳男性

追加処方

Rp 1	ムコダイン錠 500mg	3T
	1日3回 毎食後	28日分
Rp 2	ツムラ麦門冬湯エキス顆粒(29)	9g
	1日3回 毎食前	28日分

・本症例は、%1 秒量は 60%であるが、季節の変わり目などに 1 ヶ月に数回感冒に罹患している。

(処方根拠)

①COPD は感冒や増悪を起こさないように管理し、患者を臨床的に安定させると、呼吸機能の経年的な低下を最小限に防げる。

②軽症の場合は、「麻黄附子細辛湯」(まおうぶしさいしんとう)などの漢方の感冒薬で対応可能である。中等症の場合は、細菌感染に対して抗菌剤の投与が必要になる。重症の場合は抗菌剤以外に全身性のステロイド剤投与が必要になる。

③増悪を頻繁に起こすと、呼吸機能はより早く低下して、労作時息切れが強くなり、栄養状態も悪くなる。全身性の炎症も悪化、寿命が短くなる。これが COPD の悪循環である。増悪には、ウイルス感染(感冒ウイルスの気道上皮細胞への感染)が関与する確立が高い。

④本症例は感冒に罹患するため、ムコダインと麦門冬湯エキス顆粒が処方された。

⑤カルボシステイン(ムコダイン)は、去痰剤であるが、気道粘液の組成を正常化するだけでなく、感冒ウイルスの気道上皮細胞への接着を減らし、ウイルスの気道上皮細胞への進入を低下させて増殖を抑制するため、気道上皮細胞からの炎症性サイトカインの放出を抑制し得る。

⑥日本と中国の共同研究である PEACE (Preventive Effect on Acute exacerbation of COPD with CarbocysteinE) Study により、ムコダインは、COPD の増悪頻度も低下させることが明らかになった。喀痰のある COPD 症例だけでなく、喀痰が少ない、肺気腫の症例でも、感染予防という点で効果がある。

⑦ムコダインのみで喀痰の切れが改善しない場合は、異なる作用機序で喀痰を切る効果がある麦門冬湯(ばくもんどうとう)を処方する。麦門冬湯は、口が渇く、喀痰が咽に絡む、皮膚が乾燥するという水分代謝が障害されている病態に効果がある。気道に潤いを与え、喀痰を出しやすくする。

(巽 浩一郎：医師が処方を決めるまで COPD、日経 DI クイズ、日経ドラッグインフォメーション編 11、pp. 22、2009)

症例 6 喀痰が多い COPD の 64 歳男性

追加処方

Rp 1	ムコダイン錠 500mg	3T
	1日3回 毎食後	28日分
Rp 2	ツムラ麦門冬湯エキス顆粒(29)	9g
	1日3回 毎食前	28日分
Rp 3	クラリス錠 200mg	2T
	1日2回 朝夕食後	28日分

・ムコダインと麦門冬湯を使用しても喀痰量が多く、黄色喀痰が混じっていたため、マクロライド系抗菌剤クラリスロマイシン（クラリス）が追加された。

（処方根拠）

①喀痰が多い患者は、気管支炎の増悪を起こしやすい。喀痰が多いことは気道上皮細胞における感染防御能の低下を意味している。（喀痰が多い患者の方が、経年的な呼吸機能の低下が大きい、すなわち呼吸不全に陥りやすいということが挙げられる。さらに、喀痰が多いということは、気道感染の状態が悪化しているということで、慢性呼吸器疾患においては増悪の起こりやすい要因になる）。

②本処方（クラリス錠）の狙いは、抗菌剤本来の抗菌作用ではなく、気道上皮細胞系の免疫増強作用である。最初1日2錠で、喀痰量がある程度減少したら、1錠に減量する。2回に分けた方が有用な場合には、小児用クラリス 50mg を1日2回服用することも考慮する。

③クラリスの長期投与は耐性菌出現の問題があるので避けるべきである。そこで喀痰量が多い場合は、「清肺湯」（せいはいとう）を併用してみる。慢性副鼻腔炎の合併が疑われる場合には、「辛夷清肺湯」（しんいせいはいとう）を併用してみる。それでも**喀痰が減らずに気管支炎の増悪を繰り返す場合には、服用することが臨床的に有用と判断された時のみ、クラリスの長期投与を試みる。COPD を含む「好中球性炎症性気道疾患」にクラリスロマイシンの使用が 2011 年 9 月 28 日付の厚生労働省通達で認められた。**

（巽 浩一郎：医師が処方を決めるまで COPD、日経 DI クイズ、日経ドラッグインフォメーション編 11、pp. 23、2009）

* 14 員環マクロライド薬には、好中球や種々の炎症性サイトカイン、リンパ球、線毛細胞、粘液細胞に対する作用である粘液産生抑制、細菌のモジュレーション（変調）など多彩な作用があることが報告されている。マクロライドの少量長期療法は抗菌作用を期待して行っているものではない。マクロライド系抗菌剤の長期投与について、**一般的に耐性菌出現を考慮すると 3～6 ヶ月で投与を切り上げるのが妥当**である。（笠井耳鼻咽喉科クリニック 自由が丘診療所 笠井 創先生）

症例 7 感冒時にゼーゼーする COPD の 62 歳男性

Rp フルタイド 100 エアー 1 本
1 日 4 回 1 回 2 吸入

・感冒時に喘鳴が出現したため、吸入ステロイドのフルタイド 100 エアーが処方された。

(処方根拠)

①フルタイドには、ディスクス(ドライパウダー)とエアゾールの 2 種類の剤形があるが、粒子型がことなる。**ドライパウダーは中枢気道(太い気道)の炎症を抑えるのに有効であるが、粒子が大きいため末梢気道(細い気道)まで十分に届かない。エアゾールは粒子が小さいので末梢気道まで届く。**

②COPD は高齢者が主であり、**末梢気道の好酸球性炎症が喘息症状の出現**に関与している可能性が高いため、**エアゾールを最初に試みる方が良い**と考えられる。

③吸入量は多め(1 日 800 μ g) から始めて症状が軽減した後、漸減して維持量(1 日 200 ~400 μ g) までもっていく。喘息症状がほとんど出現しなくなれば、吸入ステロイド剤を中止して経過観察に切り替える。

(巽 浩一郎: 医師が処方を決めるまで COPD、日経 DI クイズ、日経ドラッグインフォメーション編 11、pp. 22-23、2009)

*COPD の適応症を有する吸入ステロイド・長時間作用性 β 2 刺激薬配合剤

アドエア (フルタイド+セレベント: サルメテロール)

シムビコート (パルミコート: ブデソニド+ホルモテロール)

症例 8 アドエアが追加された COPD の 52 歳男性

Rp 1	テオドール錠 200mg	2T	
	1日2回	朝夕食後	14日分
Rp 2	ムコサル錠 15mg	3T	
	1日3回	毎食後	14日分
Rp 3	スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g	14Cap.	(LAMA)
	1日1回	1回1吸入	
Rp 4	アドエア 250 ディスカス	28 ブリスター	(ICS+LABA)
	1日2回	1回1吸入	

・最近、坂道などで息苦しくなる頻度が増えてきて、検査の数値が悪化したので、アドエアが追加となった。

(処方根拠)

①抗コリン剤のスピリーバのみではコントロールが不十分と判断し、アドエアを追加したと思われる。

②アドエア 250 ディスカス (フルタイド+セレベント：サルメテロール・長時間作用型 β 2刺激剤) は、2009年1月、吸入ステロイド剤として初めて、COPDの適応が承認された。アドエアエアゾール 125 も COPD の適応を取得した。なおアドエアは、ディスクাসに 100、250、500 があり、エアゾールに 50、125、250 の規格がある。成人の喘息の適応は規格全てにある。小児の喘息の適応は 100 ディスカスと 50 エアールの 2 規格である。

③吸入ステロイド剤 (ICS) と長時間作用性 β 2 刺激剤 (LABA) は、COPD 患者に単独で用いる場合と比べ、配合剤として使用する場合には 1 秒率の改善や増悪の減少、QOL 改善など有意に優れていることが示されている。

④ただし、アドエアには即効性はなく、増悪時に追加しても症状の緩和は期待できない。増悪時には、短時間作用型 β 2 刺激剤や経口・静注のステロイドの使用が必要である。本剤に配合されているサルメテロール (セレベント) は β 1 受容体にもわずかに結合するため、過度に使用すると β 1 刺激作用による不整脈や心停止を引き起こす恐れがある。

⑤服薬指導においては、作用が持続する 12 時間を吸入間隔の目安とし、1日2回を超えないよう説明する (吸入後にうがいの実施を含めて)。

(竹内慎哉、笹嶋 勝：日経DIクイズ 日経ドラッグインフォメーション編 11、pp. 101-102、2009)

症例 9 1 ヶ月前から咳嗽、喀痰、夜にひどい喘鳴があり眠れず、3 日前に発熱した
70 歳の女性 (トリプル療法)

Rp 1	シムビコートタービューヘイラー 60 吸入	1 本	(ICS+LABA)
	1 回 2 吸入 1 日 2 回	朝と夜	
Rp 2	スピリーバ吸入用 Cap. 18 μ g	14Cap.	(LAMA)
	1 回 1 吸入 1 日 1 回	朝	
		14 日分	
Rp 3	サルタノールインヘラー 100 μ g	1 本	(SABA)
	1 回 1~2 吸入 労作時・息切れ時	1 日 8 吸入まで	
Rp 4	ジェニナック錠 200mg	2 錠	(抗菌薬)
	1 日 1 回 夕食後	5 日	
RP 5	テオロング錠 100mg	4 錠	
	プレドニン錠 5mg	6 錠	
	1 日 2 回 朝夕食後	5 日	
RP6	ムコダイン錠 250mg	6 錠	
	1 日 3 回 毎食後	5 日	

・37 歳から 20 本/日の喫煙歴があり、高血圧などで通院中、1 年前から呼吸困難があり散歩に行かなくなった。1 ヶ月前から咳嗽、喀痰、および喘鳴がみられ、夜に悪化した。3 日前に 36 $^{\circ}$ C の発熱があり、呼吸困難で眠れないため受診した。

・受診時に喘鳴が聞こえ、好中球優位の白血球増多、CRP 高値及び胸部 X 線写真にて右上肺野に浸潤影を認めた。

(処方根拠)

- ① 喫煙歴と 1 年前から続く呼吸困難から COPD が、夜にひどい咳嗽、喘鳴があることなどから喘息が疑われ、細菌性肺炎を合併したため増悪を来したとみられた。増悪発作状態にあり、この時点で測定困難と判断してスパイロメトリーを施行しなかった。
- ② 肺炎に伴う COPD 増悪に対して ABC (A: 抗菌薬、B: 気管支拡張薬、C: 副腎皮質ステロイド) アプローチで治療を行い、禁煙を指導した。ABC アプローチは喘息発作治療とも重複する。
- ③ 吸入ステロイド (ICS) は気管支喘息長期管理薬の第一選択薬であるが、COPD 薬物療法での役割は限定的である。本症例のように**症状が極めて高度で持続、または増悪**を認める場合、**LABA** (長時間作用性吸入 β 2 刺激薬) / **ICS 配合剤**と **LAMA** (長時間作用性吸入抗コリン薬) を併用する **3 剤療法 (トリプル療法)** により、最大限の気管支拡張効果と抗炎症効果が得られ、長期的にも自覚症状の改善を期待できる。

④ 本症例は3日後に夜眠れるようになり、10日後には普通に生活できるようになった。
当初測定困難であったスパイロメトリーは、

5日後； FEV1： 1.15L, **FEV1%： 56.5%**, % FEV1： 72.1%

14日後； FEV1： 1.79L, **FEV1%： 67.5%**, % FEV1： 113.1%

と**軽度の気流閉塞（病期分類Ⅰ期）**に改善した。

（西川正憲：医師が処方を決めるまで COPD、日経 DI クイズ、日経ドラッグインフォメーション編 16、pp. 26-27、2014）

症例 10 **β遮断薬とβ刺激薬**を併用する COPD 患者 58 歳患者

Rp 1	スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入	1 本	(LAMA)
	1 回 2 吸入	1 日 1 回	
Rp 2	セレベント 50 ディスカス	60 ブリスター	(LABA)
	1 回 1 吸入	1 日 2 回	朝・就寝前
Rp 3	メインテート錠 5mg	1T	(β1 選択性遮断薬)
	1 日 1 回	朝食後	28 日分

・ COPD と高血圧、不整脈のため病院内の内科に通院している。β刺激薬とβ遮断薬が処方され、患者は不安となった。

（処方根拠）

① β受容体には、β1、β2、β3 の 3 つのサブタイプがある。β1：心臓・心機能促進、β2：気管支・平滑筋弛緩、β3：脂肪細胞・脂肪分解促に作用する。

LABA は、β2 受容体に結合し、アデニル酸シクラーゼを活性化して cAMP を増加させ、プロテインキナーゼを活性化することで気管支筋を弛緩させる。

高血圧や狭心症に用いる**β遮断薬は、β1 受容体を遮断**してカテコールアミンの作用を競合的に抑制することで心拍量やレニン産生・分泌などを低下させ、降圧作用や心負荷軽減作用を示す。

② 従来、COPD に対してβ遮断薬を使用すると、気道収縮を悪化させると考えられ、投与が回避される傾向にあった。しかし、これを否定する報告がされている。

1998 年、**急性心筋梗塞**を発症した COPD 患者 42,000 人において、β遮断薬を使用した群は使用しなかった群に比べて、**死亡率が 40%低い**ことが判明した。

高血圧を合併する COPD 患者を対象とした別の研究では、β遮断薬投与群は Ca 拮抗薬投与群に比べて、有意に死亡率が低かった。

1966～2010 年の無作為化比較試験の結果を検証したコクラン・レビューでは、選択的β1遮断薬を COPD 患者に投与しても、**プラセボに比べて 1 秒量 (FEV1) や呼吸器症状に悪影響を及ぼさず、β2 刺激薬による FEV1 改善効果も抑制しない**ことが報告されている。

- ③ 2014年改訂高血圧治療ガイドラインでも、**COPDを有する高血圧患者へのβ遮断薬の使用**に関して、「投与は可能であるが、**選択的β1遮断薬**を使用する」と記載されている。高血圧や不整脈とCOPDを合併する患者にβ遮断薬が処方されることはあり得る。
- ④ β1選択性遮断薬がCOPDに有効な理由として、COPDが心血管疾患のリスク因子であることや、β1遮断薬がβ2受容体のアップレギュレーションを介して、**β2刺激薬の効果**を高める可能性が指摘されている。
- ⑤ ビソプロロールフマル酸塩（メインテート）は、**β1受容体への選択性**が高く、**ISA（内因性交感神経刺激作用）もない**。気管支喘息や気管支痙攣の恐れがある患者には慎重投与になっているが、COPD患者への投与に関しては添付文書に記載はない。
- ⑥ 非選択性β遮断薬のナドロール（ナディック）は、COPDへの投与は禁忌である。LABAは高血圧を悪化させる恐れがあるため、家庭血圧の測定を勧めるなど、継続的なモニタリングも必要であろう。

（今泉真知子：日経DIクイズ、日経ドラッグインフォメーション編16、pp.83-84、2014）

・・・・・・・・ 総括 ・・・・・・・・ 服薬指導に際して

<日本 COPD サミット (2015. 11. 5. 東京) : 講演内容>

① COPD はもはや肺だけの疾患でない

近年 COPD は、全身性の炎症性疾患と考えられるようになった。COPD は肺がん・肺炎・肺線維症などの肺疾患だけでなく、糖尿病、動脈硬化、骨粗鬆症、消化器病、うつ・記憶力低下などへの影響が報告されている。**糖尿病患者**が COPD を併存すると生命予後が悪くなること、**血糖コントロールが不良**であると肺機能が有意に低下することが報告されている。

② 受動喫煙は他人をむしばむ深刻な問題

喫煙をしなくても受動喫煙に曝露することで、**心筋梗塞や脳卒中、喘息、COPD** になりやすくなる。屋内全面禁煙の重要性を強調し、すでに禁煙推進学術ネットワーク (2015 年 10 月現在、27 学会が参加) から 2020 年の東京オリンピック・パラリンピックに向けて「受動喫煙防止条例」制定の要望書が東京都に提出されている。

③ COPD で注意すべき 3 つの合併症

COPD ではさまざまな合併症が存在するが、「**肺がん、気腫合併肺線維症、喘息**」には特に注意が必要である。

肺がん : COPD は喫煙とは独立した肺がん発症のリスク因子であり、10 年間の肺がん発生率は約 5 倍にもなり、COPD 患者では、喫煙量が同等であっても肺がんによる死亡率が 7 倍も増加すると報告されている¹⁾。早期に COPD を発見し、禁煙をすることが死亡率を低下させるうえで重要である。

気腫合併肺線維症 : 肺気腫による閉塞性障害 (空気が通りにくい) と肺線維症による拘束性障害 (肺が膨らまない) が合併すると、呼吸機能の異常が相殺されマスクされる。2 つの病態が重複することで一酸化炭素拡散能の低下がさらに増強され、低酸素血症や肺高血圧が悪化する。COPD は肺がんとの合併率が高いが、肺線維症が合併すると肺がん発症率がさらに高くなるため、慎重な経過観察が重要である。

喘息 : COPD と喘息を合併する、**オーバーラップ症候群**が問題となっている。COPD と喘息は異なる病態の疾患であるが、咳、痰、息切れ、喘鳴など症状の鑑別が、とくに喫煙者と高齢者においては難しい。このオーバーラップ症候群は、年齢とともに合併率が増加するといわれている

④ COPD における地域医療連携

COPD の診断には呼吸機能検査が必須であるが、一般の開業医では難しいのが現状である。いかに早い段階で専門医に紹介するかが焦点となる。

医薬連携も重要であり、COPD には、さまざまな吸入デバイスが登場し、**デバイス指導がより一層重要な意味**を持つようになった

⑤ COPD における運動療法の役割

活動的な生活習慣を送ることを意識すべきとした。自分のペースで動作をすることができ

るスポーツが有効として、例として「**フライングディスク**」を行うことによって、身体活動性が向上し身体機能の強化にもつながるといふ。

(引用：ケアネット 2015. 11. 16)

< 服薬指導に用いたい COPD の薬学管理チェックシート >

① 自覚症状

慢性の咳嗽、慢性の喀痰、労作性呼吸困難、体重減少、
びくち胸郭、口すぼめ呼吸

② 客観的データ

1 秒率 (FEV1%)、1 秒量 (FEV1)、%1 秒量 (%FEV1)
I ~ IV 期の分類、血中テオフィリン濃度、

③ 投与禁忌

スピリーバ (抗コリン剤) の禁忌：緑内障、前立腺肥大症、

COPD に禁忌

口腔乾燥症状改善薬 (サリグレン/エボザック、サラジェン)：気管支収縮作用や
気管支粘膜分泌亢進作用のため症状を悪化させる

β 遮断薬：気管支収縮作用、

*** β 遮断薬は循環器疾患を併発する COPD 患者の延命効果のエビデンスがある。**

オピオイド鎮痛薬：呼吸抑制

④ 使用薬剤の副作用の確認

⑤ コンプライアンスの確認 吸入薬の手技の習得

⑥ 生活習慣の確認

禁煙、感染予防 (**インフルエンザワクチンの接種**)、**適度な運動** (全身持久力トレーニング：平地歩行、階段昇降)、**上肢の筋力トレーニング**

⑦ 適切な食事 標準体重の維持、高エネルギー、高蛋白質

⑧ 動作の工夫 口すぼめ呼吸 + 腹式呼吸、エネルギー節約、日常作業の単純化

⑨ 節酒

⑩ 在宅酸素療法 1 日 18 時間以上、PaO₂ : 60~65 以上

(引用：45 疾患の薬学管理チェックシート)

引用文献

- 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン 第3版改訂
http://www.gold-jac.jp/support_contents/copdguideline3point.html
- Robert A. Wise, MD : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) : 病因と病態生理、症状と徴候、
予後、安定期 COPD の治療、COPD の急性増悪の治療 :
メルクマニュアル 18 版 (日本語版)
<http://merckmanualjp/mmpej/sec05/ch049/ch049.html>
- 日本呼吸器学会「COPD ガイドライン」第4版 (2013年5月) SpiNet
<http://www.spinnet.jp/>
- 肺病説明図、在宅酸素療法と花遍路、在宅酸素療法あれこれ、
<http://3.OCN.ne.jp/~bu-topen/hot-060/.html>
- COPD の主な治療表
<http://syaho-yakuzainet/news/news10113001.pdf>
- 在宅酸素療法
http://copd.s298.xrea.com/modules/tinydo/rewrite/tc_13.html
- 巽 浩一郎 (千葉大学医学部呼吸器内科) : 医師が処方を決めるまで、日経 DI クイズ
日経ドラッグインフォメーション編 11、pp. 20-22、2009
- 笠井 創 (笠井クリニック)
<http://homepage2.nifty.com/entkasai/hukubikuen-memo.html>
- 竹内慎哉、笹嶋 勝 : 日経DIクイズ 日経ドラッグインフォメーション編 11、
pp. 101-102、2009
- 木村 健編集、長崎かよ子、寺沢匡史、原 隆亮 : 45 疾患の薬学管理チェックシート、
COPD、pp.32-33、じほう、2008
- 監修 : 永井厚志、COPD 診断と治療のためのガイドライン 第3版 簡易版
ファイザー株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、2009年9月
- 永井厚志 : 呼吸器診療のトピックス&トレンド、COPD ガイドライン Part 1
日経メディカル オンライン 2013.7.19
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/special/sped/1307resp/201307/531618.html>
- 一ノ瀬正和 : 呼吸器診療のトピックス&トレンド、COPD ガイドライン Part 2
日経メディカル オンライン 2013.7.19
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/special/sped/1307resp/201307/531619.html>
- チオトロピウム霧状吸入剤の死亡リスクの懸念、大規模 RCT で払拭
MTPPro 2013.9.12
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1309/1309035.html>

- 米国の研究開発志向型製薬産業が 50 種以上の COPD 治療薬を開発中
 PHRMA (2012.2.24)
<http://www.phrma-jp.org/archives/newsroom/release/nr2012/120224-1212.php>
- アノーロエリプタ：2 番目の LAMA?LABA 配合 COPD 治療薬
 日経メディカル 2014.8.22
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/drug/update/201408/538004.html&di=1>
- 日本 COPD サミット～健康寿命延長に向けて変わる COPD 予防・治療の最前線～
 CareNet 2015. 11, 16
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/40967>
- 45 疾患の薬学管理チェックシート
 木村 健、他：慢性閉塞性肺疾患（木村 健）、pp. 32-33、じほう 2008
- 第 3 回 スパイロメトリーで正常値を示す肺気腫がある！？
 横林賢一、飛野和則： 日経メディカル 2014. 6. 4
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/series/yokoban/201406/537020.html>
- SEASTAR 医療従事者向け情報
 COPD のステージ分類
<http://www.seastar-medicalinfo.jp/copd/syoujyou/stage/>
- 発生率 80%、治療率 40%とは 男性 COPD 患者に合併する骨粗鬆症
 Medical Tribune 学会レポート 2016. 11. 11
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/1111505562/>
- 息切れのスコア（MRC スコア）
<http://conquer-lc.blog.so-net.ne.jp/2015-04-09-1>
- COPD アセスメントテスト（CAT）
 COPD 情報サイト GOLD-jac.jp
http://www.gold-jac.jp/support_contents/cat.html
- 西川正憲（藤沢市民病院）：医師が処方を決めるまで、日経 DI クイズ
 日経ドラッグインフォメーション編 16、pp. 24-27、2014
- 今泉真知子：日経DIクイズ 日経ドラッグインフォメーション編 16、
 pp. 83-84、2014
- 喘息合併しない COPD に吸ステは不用
 一ノ瀬正和 日経メディカル REPORT 2017. 3. 2
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201703/550366.html&pr=1>

- COPD 新ガイドライン、第1選択薬など5年ぶり見直し
CareNet 2018.5.2
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/45930>
- COPD ガイドラインポイント解説、COPD 診断と治療のためのガイドライン第5版
ベーリンガープラス
<https://www.boehringerplus.jp/ja/product-pages/spiolto/medical-treatment-support/guideline>
- COPD ガイドライン最新版では診断基準を充実、今回の改訂ポイントを示す
Medical Tribune 2018.5.16
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/0516514284/>
- COPD の国際新ガイドラインを考える
GOLD 2019 が発表、安定期患者をどう治療するか
倉原 優 Medical Tribune 2018.12.12
<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2018/1212517373/>
- 第12回 びまん性汎細気管支炎にマクロライド系抗菌薬が長期投与されるのはなぜ？
【論文で探る服薬指導のエビデンス】
山崎 友樹 Care Net 2018.11.22
https://www.carenet.com/pharmacist/hukuyakushidou/cg002152_012.html?keiro=index
- 3剤併用でCOPD患者の全死亡率が低下、国際第Ⅲ相試験 IMPACT の事後解析
Medical Tribune 2020.4.14
<https://medical-tribune.co.jp/news/2020/0414529778/>