

新しい COPD 治療薬の可能性

長瀬隆英*

要 旨

- ・国内・海外において、COPD は疾患別死因の上位を占めており、COPD 患者数はさらに増大しつつある。
- ・COPD は通常慢性進行性の病気なので、副作用などがない限り症状の改善がみられた薬を中止することはなく、症状の進行に伴い新たに薬を加える stepwise 方式を取る。
- ・現時点で、長期的な呼吸機能の低下を抑えると証明されている薬物はない。
- ・COPD 新薬として、臨床応用がもっとも期待されるのが選択的 PDE4 阻害薬である。
- ・選択的 PDE4 阻害薬は、細胞内 cyclic AMP 濃度を上昇させ、炎症を抑制・制御する。選択的 PDE4 阻害薬としては、すでに 2 種類が世界各国で臨床試験に入っており、その結果が注目される。
- ・呼吸器学と分子細胞生物学を融合した研究アプローチにより、薬剤開発のプロセスを短縮し、実用化に寄与することが期待される。

COPD 薬物療法の現状

COPD は、日本呼吸器学会のガイドライン¹⁾によれば、「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」と定義されている。また、国際的にも、COPD に対する統一ガイドラインである Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)²⁾により、同様に定義されている。

世界的には、COPD は疾患別死因の第 4 位となっており、COPD 患者数はさらに増大しつつある。また、COPD に対する医療コストの増加（米国では年間 4 兆円と見積もられている）も重要な課題とされる。COPD に対する医療費は、症状が進むにつれ急激に増加することが指摘されており、「早期に適格な」治療介入を行うことは社会的にも大きな利益があると考えられる。

長期的な呼吸機能の低下を抑えると証明されている薬物はない^{3~7)}ものの、適切な薬物を用いて症状を緩和することは QOL の向上のためにも重要なことである。また、喘息と異なり、COPD は通常慢性進行性の病気なので、副作用などがない限り症状の改善がみられた薬を中止することはなく、症状の進行に伴い新たに薬を加える stepwise 方式を取る。

以下に、ガイドライン^{1,2)}掲載の標準的治療法をあげる。

Stage I (軽度 COPD) 以上：間歇的な症状がある患者に対し、短期間作動型の吸入気管支拡張薬を頓用とする。インフルエンザワクチンの投与が推奨される。

Stage II (中程度 COPD) 以上：短期間作動型吸入気管支拡張薬の頓用で適切な症状コントロールが得られない場合には、長期間作動型吸入気管支拡張薬を常用する。また、運動療法・栄養指

*NAGASE Takahide 東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科 [〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1]

導・患者教育からなる呼吸リハビリテーションを呼吸訓練士・栄養士・理学療法士などと協力して行う。

StageⅢ（重度 COPD）以上：例えば 3 年に 3 回以上の反復する急性増悪を認める場合には，吸入ステロイドを常用することで，増悪の頻度を減らし，全身状態を改善することができる。

StageⅣ（最重度 COPD）：慢性呼吸不全例では酸素療法を行い，また外科的療法を考慮する。

新しい COPD 治療薬の可能性： 選択的 PDE4 阻害薬

さて，以上が COPD に対する現在の推奨治療薬であるが，日常臨床においても，治療薬がこれで十分とはとてもいい難いのが現状であり，画期的な新治療薬の開発が求められている。その点において，現時点で臨床応用がもっとも期待されつつあるのが選択的 PDE4 阻害薬である。

PDE (phosphodiesterase) 4 は，好酸球，好中球，T 細胞などの炎症関連細胞に存在し，気管支喘息と COPD の病態に大きくかかわることが示唆されている。PDE は，細胞内の cyclic AMP を分解する酵素群（現在 11 種類が知られている）であり，PDE4 はそのうちの一つである。

選択的 PDE4 阻害薬は，薬理学的に細胞内の cyclic AMP 濃度を上昇させることにより，炎症を抑制・制御し，気管支喘息と COPD の治療薬となりうるということが推察されている。選択的 PDE4 阻害薬としては，現在，cilomilast と roflumilast の 2 種類（図 1）が，すでに世界各国で臨床治験に入っており，その結果が注目されている⁸⁾。将来的に，選択的 PDE4 阻害薬が GOLD ガイドラインに掲載される日も近いと考えられる。

COPD 治療薬開発のための探索的研究

COPD は高齢者での罹患率が高く，急速に高齢化社会が進む今日，病態の究明と治療法の開発が切望されている。COPD の発症には，喫煙に代表される外的刺激物質の関与が想定されているが，その明確な発症分子機構についてはいまだ解明さ

Cilomilast

Roflumilast

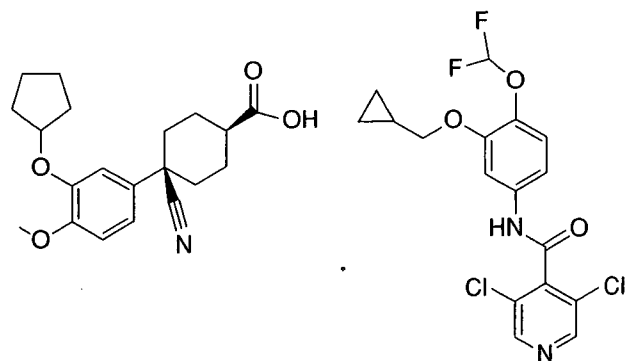


図 1 選択的 PDE4 阻害薬 cilomilast と roflumilast の化学構造

れていない。例えば米国では，2005 年より COPD が NIH 特別研究推進テーマに採択（年間予算：約 10 億円以上，2020 年まで継続予定）されたが，まず当面の目標として COPD 動物モデルの作製・解析が主研究テーマと位置付けられているのが現状である。

今日まで，COPD の病態を理解するためには呼吸生理学的アプローチが必須であり，その成果は GOLD ガイドラインの作成という形で結実している。一方，まさしく 2003 年版 GOLD ガイドライン終章にあるように，COPD 発症分子機構の解明のためには，多様な学問領域を結集・統合したアプローチを必要とする。研究者は，COPD モデルの構築・解析および COPD 発症分子機構の解明を目指し，呼吸器学と分子細胞生物学の世界最先端の技術を融合した研究アプローチにより，COPD の病態解明と治療法の開発を目指すべきであろう。

COPD の病変は，末梢気道および間質における炎症が主因と想定されている。その炎症進展の機序は，喫煙など外的刺激物質の関与により炎症細胞と生理活性物質が相互反応を繰り返す炎症カスケードであると考えられる。しかしながら COPD 発症の分子機構については，いまだ解明されていない。一例として，炎症関連候補物質の一つである脂質性メディエーターに焦点を当てる（図 2）。脂質性メディエーターである PAF およびエイコサノイドは，多彩な生理活性作用を示し，COPD 発症分子機構に寄与している可能性が推

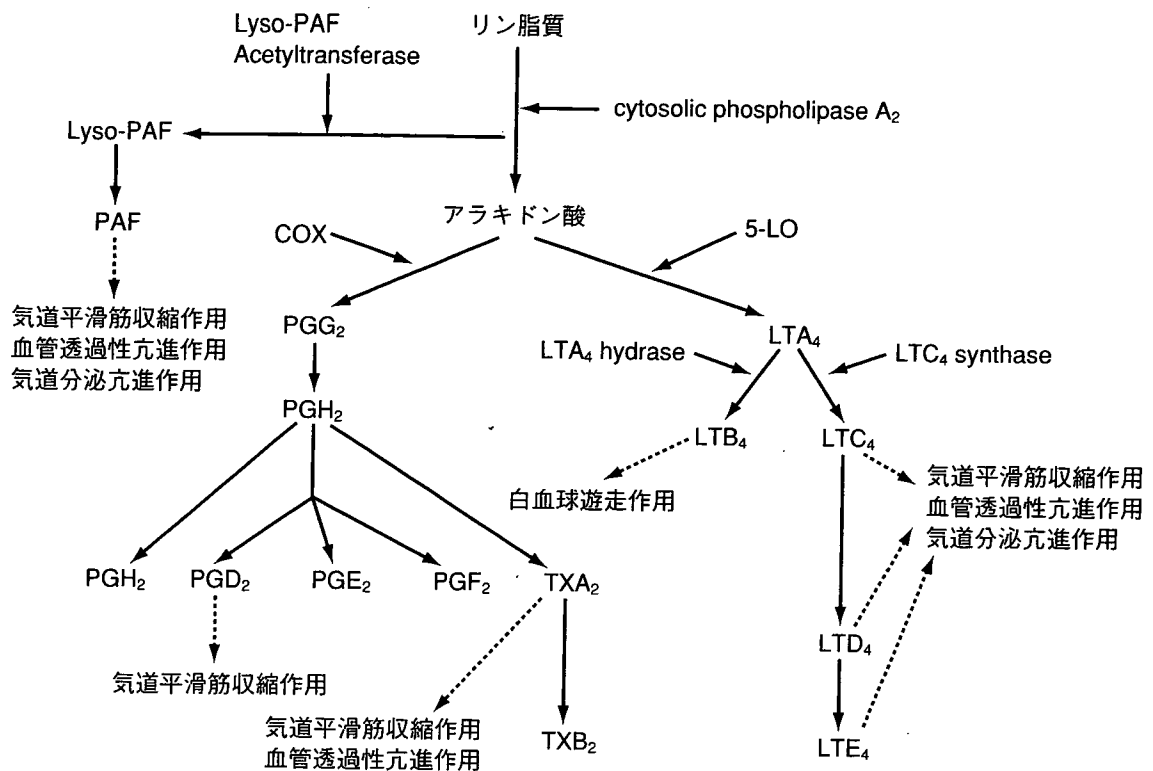


図2 脂質性メディエーターとアラキドン酸カスケード

察されるが、いまだに検証されていない。今後、発生工学的手法を応用し、脂質性メディエーターの COPD 発症機序における意義を明らかにし、治療標的の同定の可能性が見込まれる⁹⁾。

また、COPD を含めた難治性呼吸器疾患に対する治療薬剤の開発は目下、困難を極めている。その理由の一つとして、呼吸器疾患発症メカニズムでは種々の炎症関連物質が複雑に関与するネットワークを形成しており、個別の物質を蛋白質レベルで制御しても、炎症促進機転をブロックすることが困難であることが指摘されている。この現状を打開するためには、基点となる遺伝子発現そのものを制御するという可能性が提起される。近年、プラスミドベクターを用いた siRNA の応用により、標的遺伝子の発現抑制が可能となりつつある。また、siRNA の全身・局所投与による標的遺伝子の発現抑制、治療法の開発も進められつつある。

このように、呼吸器学と分子細胞生物学を融合した研究アプローチにより、薬剤開発のプロセスを短縮し、実用化に大きく寄与することが期待されよう。

..... 文 献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会編：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン—日本呼吸器学会 COPD ガイドライン，メディカルレビュー社，東京，2004
- 2) NHLBI/WHO Workshop Report：Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease—global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2006
- 3) A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence：A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. JAMA 283：3244-3254, 2000
- 4) Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al；Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group：Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. Chest 121：1058-1069, 2002
- 5) Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al；Dutch/Belgian Tiotropium Study Group：Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr,s treatment with tiotropium. Eur Respir J 19：209-216, 2002
- 6) Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al：A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in

- chronic obstructive pulmonary diseases. Eur Respir J 19 : 217-224, 2002
- 7) Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al ; Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease I Study Group : Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 164 : 778-784, 2001
- 8) Lipworth BJ : Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 365 : 167-175, 2005
- 9) Petrache I, Natarajan V, Zhen L, et al : Ceramide upregulation causes pulmonary cell apoptosis and emphysema-like disease in mice. Nature Med 11 : 491-498, 2005

千里ライフサイエンス第 100 回記念セミナー

細胞生物学・免疫学における日本発オリジナル研究—発見の発端と展開

日 時：平成 19 年 11 月 13 日（火）10：00～17：00
 場 所：千里ライフサイエンスセンタービル 5 階ライフホール
 （主催）（財）千里ライフサイエンス振興財団
 プログラム：

体細胞培養と細胞融合のドッキング時代—昔を回顧して
 ————— 千里ライフサイエンス振興財団特別顧問 岡田善雄
 多細胞体制の構築と崩壊—— 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター長 竹市雅俊
 サイトカインの研究—遺伝子の発見から分子免疫学の展開へ
 ————— 東京大学大学院医学系研究科教授 谷口維紹
 病原体認識受容体 Toll-like receptors 研究への道
 ————— 大阪大学微生物病研究所教授 審良静男
 B リンパ球分化因子から抗体医薬へ—IL-6 と共に 35 年
 ————— 大阪大学大学院生命機能研究科教授 岸本忠三

定 員：300 名

参加費：無料

申込要領：氏名（ふりがな）、所属機関、部署、〒所在地、電話番号、E メールアドレスを明記の上、E メールで下記宛お申し込み下さい。

申 込 先：E メール sng@senri-life.or.jp
 （財）千里ライフサイエンス振興財団 村上和久
 〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2
 千里ライフサイエンスセンタービル 8 階
 TEL 06-6873-2001
 URL <http://www.senri-life.or.jp>

高齢者 COPD の臨床

長瀬 隆英

Key words : GOLD ガイドライン, スパイロメトリー, COPD 併存症

(日老医誌 2007; 44: 585-586)

はじめに

急速に高齢化が進む今日、呼吸器疾患の社会的重要性は急増しつつある。なかでも、COPD (慢性閉塞性肺疾患: chronic obstructive pulmonary disease) は特に重要とされ、WHO によれば 2020 年の死亡要因の第 3 位が COPD と予想されている。このような事態にもかかわらず COPD の重要性が医学界や政府に十分認識されていないことを懸念した科学者が中心となり、米国国立心肺血液研究所 (NHLBI) と WHO の参加のもと、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) という組織が発足した。現在では、この GOLD ガイドラインが国際的統一ガイドラインとなっている。今回はこの GOLD ガイドライン最新版を用いた高齢者 COPD 診療について論説する。

COPD ガイドラインの現況

1) 概要

COPD は、日本呼吸器学会のガイドラインによれば、「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」と定義されている。また、国際的にも、COPD に対する統一ガイドラインである Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) により、同様に定義されている。世界的には、COPD は疾患別死因の第 4 位となっており、COPD 患者数はさらに増大しつつある。また、COPD に対する医療コストの増加 (米国では年間 4 兆円と見積もられている) も重要な課題とされる。COPD に対する医療費は、症状が進むにつれ急激に増加することが指

摘されており、「早期に適格な」治療介入を行うことは社会的にも大きな利益があると考えられる。GOLD の目的は COPD の認識を高め、予防・診断・治療に対する枠組みを提供することで、COPD の罹患、およびそれによる死亡を減少させることにある。

GOLD ガイドラインは 2001 年の初版ののち 2003 年に大改訂がなされ、現時点の最新版は GOLD updated 2006 である。今回のガイドラインでは、主に %FEV_{1.0} (1 秒量の予測値に対するパーセント値) によって COPD の重症度を 4 段階に分類しており、その重症度に応じた標準的治療法を提唱している。この際、症状の軽快とともに薬物を step-down していく気管支喘息とは対照的に、COPD では症状の進行とともに、今までの治療に新たな薬を追加していく stepwise 方式がとられている。

2) 病因、病態生理、発生機序

COPD の病因として最も重要なものが、喫煙である。喫煙者における COPD 発症率は年齢とともに増加する。COPD は、肺胞、末梢気道、中枢気道の全ての病変を包括するが、気流制限の主たる原因は末梢気道病変である。

3) 症状

典型的な COPD の患者は喫煙歴を有する高齢者であり、該当するような患者が慢性の咳、慢性の痰、労作時の呼吸困難を有している場合には COPD がまず疑われる。この際、COPD における呼吸困難感持続性・進行性のものであるため、特に高齢者においては、上記の症状を加齢によるものとする傾向があるため、早期発見には注意深く問診をする必要がある。

COPD が疑われる患者においては、喫煙・職業・環境因子等のリスクファクター、喘息・アレルギー疾患・鼻茸などの既往、急性増悪の既往について十分注意した問診が必要である。また、β ブロッカーなどの服薬歴にも注意を要する。

4) 検査と診断

理学所見については、典型的には胸郭前後径の拡大、口すぼめ呼吸、聴診上肺音の減弱などが知られているが、これらがみられなくても COPD を否定することはできない。また、胸部 X 線では、肺野の透過性亢進、横隔膜平低化などが特徴である。胸部 CT では、肺気腫病変が低吸収領域として描出される。

検査としてはスパイロメトリーが確定診断においても、また重症度分類においても重要となる。その他、短時間作動型気管支拡張薬の吸入による気道可逆性試験は喘息との鑑別に有用であるが必ずしも必須ではない。

5) 治療、患者指導、ケアのポイント

禁煙は COPD の症状の進行を最も効果的に抑えたとされ、患者教育により禁煙などのリスクファクターを減らすことは肝要である。受診時に毎回短いカウンセリングを行い、依存性がみられる例ではニコチン置換療法を行うことがよいとされる。

長期的な呼吸機能の低下を抑えると証明されている薬物はないものの、適切な薬物を用いて症状を緩和することは QOL の向上のためにも重要なことである。また、喘息と異なり、COPD は通常慢性進行性の病気なので、副作用などがない限り症状の改善がみられた薬を中止することはなく、症状の進行に伴い新たに薬を加える step-wise 方式を取る。以下にガイドライン¹⁾²⁾掲載の標準的治療法を挙げる。

Stage I (軽度 COPD) 以上：間歇的な症状がある患者に対し、短期間作動型の吸入気管支拡張薬を頓用とする。インフルエンザワクチンの投与が推奨される。

Stage II (中程度 COPD) 以上：短期間作動型吸入気管支拡張薬の頓用で適切な症状コントロールが得られない場合には、長期間作動型吸入気管支拡張薬を常用する。また、運動療法・栄養指導・患者教育からなる呼吸リハビリテーションを呼吸訓練士・栄養士・理学療法士などと協力しておこなう。

Stage III (重度 COPD) 以上：例えば 3 年に 3 回以上の反復する急性増悪を認める場合には、吸入ステロイドを常用することで、増悪の頻度を減らし、全身状態を改善することができる。

Stage IV (最重度 COPD)：慢性呼吸不全例では酸素療法を行い、また外科的療法を考慮する。

表 1 2006 年版 GOLD ガイドラインによる COPD の併存症

COPD の特徴	●慢性の気流制限
	●肺のさまざまな病理的变化
	●重大な併存症をともなう疾患である
● COPD は全身に重大な影響をもたらす。	
●併存症は、個々の患者の重症度を規定しうる。	
●管理の重要性を強調	
◆ COPD 患者では、心筋梗塞、狭心症、骨粗しょう症、呼吸器感染症、うつ病、糖尿病、肺がん合併 COPD など様々な併存症がみられる。	
◆併存症は COPD 患者の多くにみられるので、積極的な診断が必要である。	

高齢者診療における COPD の重要性

近年、本邦においても COPD の重要性が注目されるようになった。COPD の病因として最も重要なものが喫煙であり、また喫煙者における COPD 発症率は年齢とともに増加する。1960 年代以降、我が国におけるタバコ販売量が増加し、現在も高水準にある。厚生労働省から公表された「慢性気管支炎及び肺気腫」による死亡率は、1980 年代より急増しており、約 20 年のタイムラグがある。高水準のタバコ販売量と人口高齢化という状況にあって、今後、益々、我が国の COPD 患者数が増加することは必須であり、高齢者診療における COPD の重要性は益々高まりつつある。事実、2006 年に改訂された最新版 GOLD ガイドラインにおいて、COPD 患者では、心筋梗塞、狭心症、骨粗しょう症、呼吸器感染症、うつ病、糖尿病、肺がん合併 COPD など様々な併存症がみられることが強調されている(表 1)。これは、多くの疾患が併存するという高齢者の特徴そのものであり、また高齢者診療のあり方を呈示するものであろう。

文 献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会(編)：COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン—日本呼吸器学会 COPD ガイドライン、メディカルレビュー社、2004。
- 2) NHLBI/WHO Workshop Report: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease—global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2006.

ステロイド薬 慢性安定期にステロイド薬は有効か？

長瀬 隆英*
ながせ たかひで

- 最新版 COPD ガイドライン GOLD updated 2006 では、COPD の重症度を 4 段階に分類しており、その重症度に応じた標準的治療法を提唱している。
- COPD では症状の進行とともに、今までの治療に新たな薬を追加していく stepwise 方式がとられる。
- Stage III 以上の重度 COPD では、吸入気管支拡張薬に加えて吸入ステロイドを常用することで、増悪の頻度を減らし全身状態を改善することができる。

Key Words GOLD ガイドライン, 吸入気管支拡張薬, 吸入ステロイド薬, COPD 増悪

COPD は、日本呼吸器学会のガイドラインによれば、「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」と定義されている。また、国際的にも、COPD に対する統一ガイドラインである Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) により、同様に定義されている。世界的には、COPD は疾患別死因の第 4 位となっており、COPD 患者数はさらに増大しつつある。また、COPD に対する医療コストの増加も重要な課題とされる。COPD に対する医療費は、症状が進むにつれ急激に増加することが指摘されており、早期に適切な治療介入を行うことは社会的にも大きな利益があると考えられる。GOLD の目的は COPD の認識を高め、予防・診断・治療に対する枠組みを提供することで、COPD の罹患、およびそれによる死亡を減少させることにある。今回はこの GOLD ガイドライン最新版に基づき、COPD 慢性安定期にステロイド薬が有効か否かについて、論説する。

□ GOLD ガイドラインの標準的治療法

GOLD ガイドラインは 2001 年の初版ののち 2003 年に大改訂がなされ、現時点の最新版は GOLD updated 2006 である。今回のガイドラインでは、おもに %FEV₁ (1 秒量の予測値に対するパーセント値) によって COPD の重症度を 4

段階に分類しており、その重症度に応じた標準的治療法を提唱している。この際、症状の軽快とともに薬物を step-down していく気管支喘息とは対照的に、COPD では症状の進行とともに、今までの治療に新たな薬を追加していく stepwise 方式がとられている。

長期的な呼吸機能の低下を抑えると証明されている薬物はないものの、適切な薬物を用いて症状を緩和することは QOL の向上のためにも重要なことである。また、喘息と異なり、COPD は通常慢性進行性の病気なので、副作用などが無い限り症状の改善がみられた薬を中止することはなく、症状の進行にともない新たに薬を加える stepwise 方式を取る。以下にガイドライン^{1,2)}掲載の標準的治療法を挙げる (図 1)。

1. Stage I (軽度 COPD) 以上

間歇的な症状がある患者に対し、短期間作動型の吸入気管支拡張薬を頓用とする。インフルエンザワクチンの投与が推奨される。

2. Stage II (中程度 COPD) 以上

短期間作動型吸入気管支拡張薬の頓用で適切な症状コントロールが得られない場合には、長期間作動型吸入気管支拡張薬を常用する。また、運動療法・栄養指導・患者教育からなる呼吸リハビリテーションを呼吸訓練士・栄養士・理学療法士などと協力して行う。

*東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学

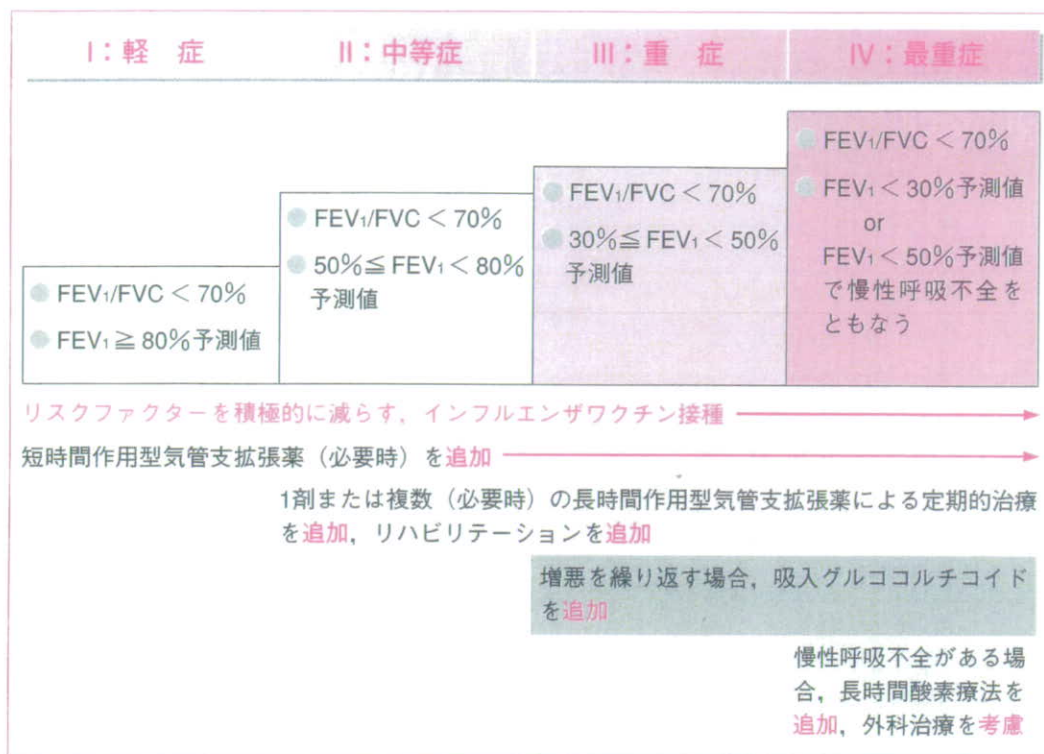


図1
2006年版 GOLD ガイドラインによる COPD の治療

3. Stage III（重度 COPD）以上

たとえば3年に3回以上の反復する急性増悪を認める場合には，吸入ステロイドを常用することで，増悪の頻度を減らし，全身状態を改善することができる。

4. Stage IV（最重度 COPD）

慢性呼吸不全例では酸素療法を行い，また外科的療法を考慮する。

□ COPD と吸入ステロイド薬

COPD に対する経口ステロイド薬の常用については，有効であるとの証左に乏しく，またその副作用が明らかであることより，「推奨しない」（エビデンス A）こととなっている。

一方，GOLD ガイドラインの標準的治療法によれば，Stage III（重度 COPD）以上で，長期間作用型吸入気管支拡張薬に加えて吸入ステロイド薬を常用する。これは，大規模 RCT において，増悪の頻度を減らし全身状態を改善することができるという結果（エビデンス A）が得られたからである。

処方例を以下に示す。

- 1) スピリーバ 1カプセル (18 μg) を1日1回吸入，フルタイド1回 100 μg を1日2回吸入
- 2) スピリーバ 1カプセル (18 μg) を1日1回吸入，キュバール1回 100 μg を1日2回吸入
- 3) スピリーバ 1カプセル (18 μg) を1日1回吸入，オルベスコ1回 200 μg を1日1回吸入
- 4) スピリーバ 1カプセルを1日1回吸入，セレベント 50 μg を1日2回吸入，フルタイド1回 100 μg を1日2回吸入
- 5) スピリーバ 1カプセルを1日1回吸入，セレベント 50 μg を1日2回吸入，キュバール1回 100 μg を1日2回吸入

近年，長期間作用型吸入気管支拡張薬および吸入ステロイド薬においては，次々と特徴のある新薬・新規規格品が開発されている。今後，わが国の COPD 患者数が増加することは必須であり，日常診療における COPD の重要性はますます高まりつつある。2006年版 GOLD ガイドラインにおいて，COPD 患者では，心筋梗塞，狭心症，骨

粗しょう症, 呼吸器感染症, うつ病, 糖尿病, 肺がん合併 COPD などさまざまな併存症がみられることが強調されている。副作用の発生軽減という視点からも, 吸入薬の重要性は増大するであろう。

文 献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会 (編): COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン—日本呼吸器学会 COPD ガイドライン: メディカルレビュー社, 2004
- 2) NHLBI/WHO Workshop Report: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease—global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2006

INFORMATION

社団法人日本透析医会 研修セミナー 「透析医療における Current Topics 2008」

日 時: 平成 20 年 3 月 2 日 (午前 8:50 ~ 午後 15:10)

会 場: コクヨホール (品川駅港南口)

参加費: 1,000 円 (日本透析医会会員以外でも参加できます)

【おもなプログラム】

○開会の辞

(日本透析医会会長) 山崎親雄

○セミナー開催の趣旨

(研修委員会委員長) 大平整爾

午前の部 (9:10 ~ 12:30)

1) ACDK の実態

(医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院) 石川 勲

2) 透析患者の栄養障害

(東京医科大学腎臓内科) 中尾俊之

3) 透析アミロイド症に対する整形外科的治療

(医療法人桃仁会病院) 今井 亮

4) 透析患者の運動療法—血液透析中の下肢運動を中心に—

(医療法人全会 西新クリニック) 松嶋哲哉

午後の部 (13:20 ~ 15:10)

5) 透析患者への漢方薬の適応と期待

(東京女子医科大学腎臓病総合医療センター) 川島 朗

6) 腎性貧血治療の目標ヘモグロビン値

(昭和大学医学部腎臓内科) 秋澤忠男

○閉会の辞

(研修委員会担当理事) 鈴木正司

お問い合わせ先:

社団法人日本透析医会事務局

〒101-0041 東京都千代田区神田須田町 1-15-2 淡路建物ビル 2 階

TEL 03-3255-7471 FAX 03-3255-6474

URL <http://www.touseki-ikai.or.jp>

E-mail info@touseki-ikai.or.jp

II. 喘息の病態：最新のトピックス

9. 喘息と脂質メディエーター

長 瀬 隆 英*

要 旨

気管支喘息などの炎症性肺疾患は、社会的にも極めて重大な疾患であり、治療薬の開発が切実に待たれている。血小板活性化因子、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどは脂質メディエーターと総称され、リン脂質およびアラキドン酸を起点とする代謝産物である。脂質メディエーターは気管支喘息をはじめ、様々な呼吸器疾患の発症機序に関与することが明らかになりつつあり、今後新たな治療標的となることが期待される。

Key words : エイコサノイド, アラキドン酸代謝物, ロイコトリエン, ホスホリパーゼ A₂

1. はじめに

血小板活性化因子、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどは脂質メディエーターと総称され、リン脂質およびアラキドン酸を起点とする代謝産物である。アラキドン酸は、炭素数 20 よりなる構造をもち、生体ではリン脂質から細胞質型ホスホリパーゼ A₂ (cytosolic phospholipase A₂, cPLA₂) によって切り出される。この際に、同時にリゾ PAF (lyso-PAF) が生成され、リゾ PAF から血小板活性化因子 (platelet-activating factor, PAF) が作られる。アラキドン酸は、図 1 に示すように、アラキドン酸カスケードと呼ばれる代謝経路を経て様々なエイコサノイド

を生成する。その 2 つの大きな経路が、シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase, COX) 系および、5-リポキシゲナーゼ (5-lipoxygenase, 5-LO) 系である。プロスタグランジン、トロンボキサンはシクロオキシゲナーゼ系の代謝物であり、ロイコトリエンは 5-リポキシゲナーゼ系の代謝物である。

アラキドン酸カスケードの代謝産物であるエイコサノイドは、ごく微量で多彩な生理活性作用を呈するのが特徴である。呼吸器系においても、エイコサノイドは極めて重要な生理的意義を有することが示唆されている。例えば気管支喘息は、気道平滑筋収縮、血管透過性亢進、血管拡張等による気管支収縮を主体とする病態であり、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられるが、近年、特にトロンボキサン、ロイコトリエンなどのエイコサノイドが重要な発症因子とされ、有効な治療標的となりつつある。本稿では、最近得られた遺伝子改変マウスの知見などを中心に、脂質メディエーターと呼吸器疾患について概説する。

2. 血小板活性化因子 (platelet-activating factor, PAF)

PAF はリン脂質性のメディエーターで、気管支平滑筋の収縮、サイトカインの産生刺激、神経伝達物質合成促進などの作用を示し、従来より気管支喘息発症メカニズムにおける重要な起因物質と想定されている^{1)~3)}。PAF 受容体遺伝子の構造は、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いた

Roles of Lipid Mediators in Asthma

Takahide NAGASE*

* Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

* 東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科学 (〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1)

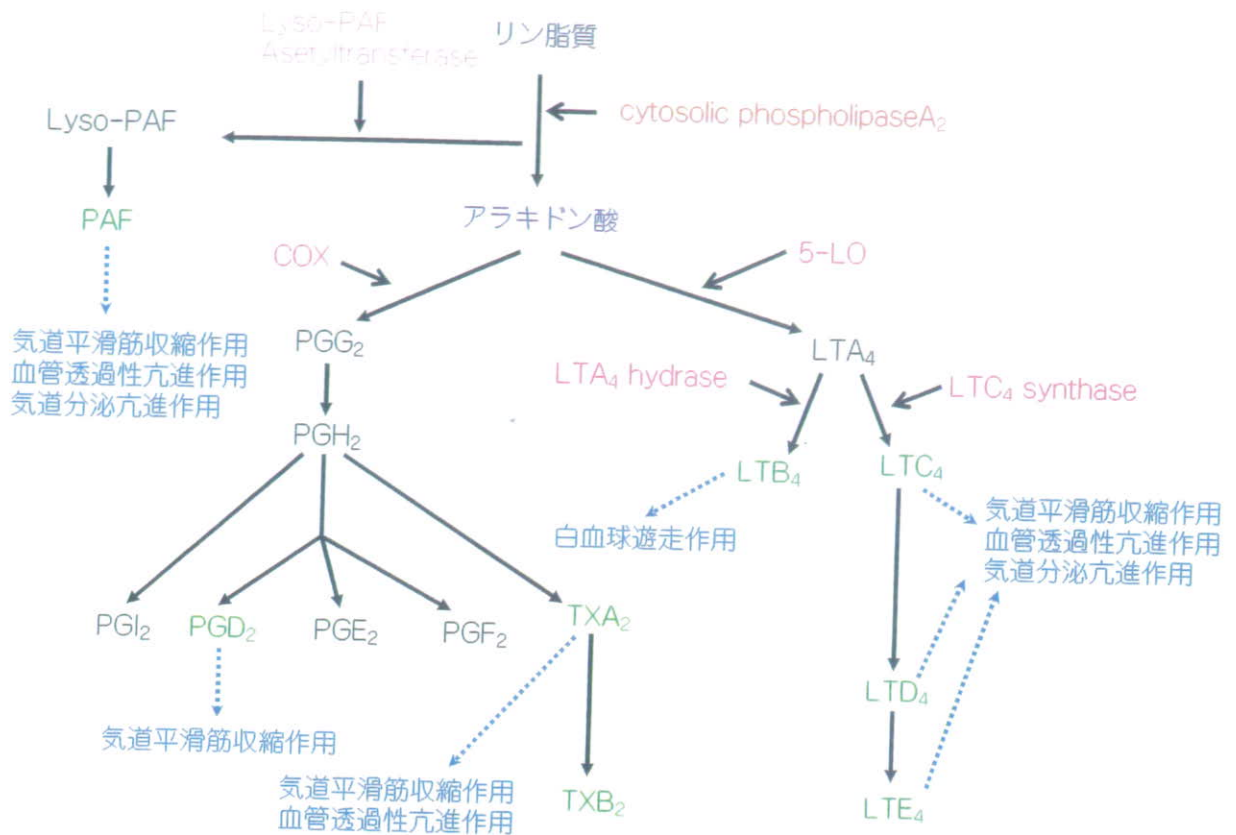


図 1 アラキドン酸カスケード

cDNA の発現クローニングにより，Honda, Shimizu らにより解明された⁴⁾。本クローンは全長約 3 kb で 1026 bp の翻訳領域をもち，ペプチド配列はアミノ酸 342 個より成っていることが明らかにされた。なお PAF 受容体遺伝子は，脂質メディエーターの受容体遺伝子として世界ではじめて構造が解明されたものであり，日本発の発見として大きな反響を呼んだものである。また PAF 受容体遺伝子を過剰発現もしくは欠損した遺伝子改変マウス（トランスジェニックマウス，ノックアウトマウス）が開発され，PAF に関する研究は急速に進展しつつある。

PAF は，好中球，好酸球，単球などで多量に産生される。PAF は以下の経路により合成される。まず第一に，リン脂質を基質として細胞質型ホスホリパーゼ A₂ (cytosolic phospholipase A₂, cPLA₂) によりリゾ PAF (lyso-PAF) が生成され，さらに，アセチル転移酵素的作用により PAF が作られる。産生された PAF は，アセチルヒドラーゼにより速やかに分解される。PAF はリガンドとして

PAF 受容体に結合することにより，その作用を発揮する^{5)~9)}。

なお，この PAF 合成酵素である lyso-PAF acetyltransferase は未同定のままであったが，2006 年，Shindou らによってついに同定され論文発表された。この発見により，今後，リガンドとしての PAF の病態生理的意義の解明が飛躍的に進展することが期待されよう¹⁰⁾。

喘息治療薬としての PAF 受容体拮抗薬については，気道収縮および気道過敏性に対し顕著な効果が認められないとの報告が英国よりなされたが¹¹⁾，本邦の Hozawa らは，PAF 受容体拮抗薬 Y-24180 が，喘息患者における気道過敏性を有意に抑制することを示し，PAF 受容体拮抗薬が将来，喘息治療薬として使用される可能性を提示した¹²⁾。このように臨床研究成績が異なる背景には，プロトコル（投与量，投与期間）の差異や PAF 受容体拮抗薬の薬理的特性の相違が考えられる。

従来より，日本人の 4% に PAF 分解酵素（アセチルヒドラーゼ）欠損症例が認められ，しかも，

小児において酵素欠損と重症喘息に関連が認められることが報告されている¹³⁾。このアセチルヒドラーゼ欠損は、第 6 染色体、第 9 エクソンの点突然変異によるものであることが報告された¹⁴⁾。しかも、アセチルヒドラーゼ完全欠損はホモ型で出現すること (4%)、部分欠損はヘテロ型で日本人の 27% に存在することが示唆された。一方、北米の 108 例の検体の検討では、すべて野性型で、アセチルヒドラーゼ欠損は認めていない。この報告は、本邦における PAF と喘息の関連を明らかにする際、非常に重要なものと思われる。同時に、本邦と欧米各国の喘息有病率を考慮すると、アセチルヒドラーゼ欠損のみで、喘息発症を説明するのは困難であり、喘息発症メカニズムと遺伝的背景の複雑さを示すものとも考えられる¹⁵⁾¹⁶⁾。

発生工学の分野では、Ishii らが PAF 受容体遺伝子を過剰発現するトランスジェニックマウス (PAF receptor overexpression transgenic mouse, 以下 PAFR-Tg マウス) を作成し報告している¹⁷⁾。本マウスは、特に気管・気管支において PAF 受容体遺伝子を過剰発現させることが解明されつつあり、PAF 投与により著明な気道収縮を呈した¹⁸⁾。また、気管支喘息の特徴である気道過敏性と PAF 受容体遺伝子過剰発現との関係を検討したところ、PAFR-Tg マウスにおいて、メサコリン気道過敏性が認められた。喘息における PAF の意義については、気道・肺胞系における PAF 受容体の分布、ロイコトリエンなど他のメディエーターとの相互作用が重要であることが示唆されたが、未だ不明の点が多い^{19)~22)}。例えば、PAF は、細胞増殖を司る細胞調節因子であり、気管支喘息に認められる気管支平滑筋増殖に関与している可能性が示唆されている^{23)~25)}。

一方、やはり Ishii らにより PAF 受容体遺伝子を破壊したノックアウトマウス (PAF receptor knockout mouse, 以下 PAFR-KO マウス) の作成が報告されている²⁶⁾。このノックアウトマウスおよびトランスジェニックマウスを用いて、塩酸気管内投与により ARDS モデルを作成したところ、PAF 受容体ノックアウトマウスでは肺水腫、呼吸不全が抑制され、トランスジェニックマウスでは

肺水腫、呼吸不全が増悪することが観察された²⁷⁾。この結果は、PAF が ARDS 発症分子機序に強く関与することを示唆するものであり、治療薬の開発候補となる可能性を提示している。PAFR-Tg および PAFR-KO マウスは、気管支喘息や ARDS など炎症性メディエーターが関連する疾患の動物モデルとなり得る可能性があり^{28)~31)}、今後、気管支喘息発症の病態解明に重要な寄与をなすものと考えられる。

3. 細胞質型ホスホリパーゼ A₂ (cytosolic phospholipase A₂, cPLA₂)

上述のように、PAF、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどは、多彩な生理活性作用を有するメディエーターであり、気管支喘息や ARDS など呼吸器系炎症性疾患の発症メカニズムに寄与している可能性が極めて高い。特に、アラキドン酸カスケードの起点となる酵素である cPLA₂ は、治療薬開発のターゲットとして有望であることが期待される。この cPLA₂ 遺伝子を破壊したノックアウトマウス (cPLA₂-KO マウス) が、Uozumi らにより報告された³²⁾。この cPLA₂-KO マウスは、エイコサノイドおよび PAF をほとんど産生せず、感作後の抗原曝露時に出現すべき気道過敏性が消失していることが示された。本マウスは、出生時、形態的奇形を呈しておらず、発育・成長においてもコントロールの野性型マウスと比べ全く差を認めていない。すなわち、cPLA₂ の遺伝子-酵素系を完全に抑制し、アラキドン酸カスケードの産生を阻害しても、生体の発育・発育に重大な支障を来さない可能性を呈示する。この知見は、治療薬の開発・実用化の見通しに寄与すると考えられる。

また、cPLA₂ 遺伝子ノックアウトマウスを用いて、敗血症 (LPS 投与) および胃液吸引 (塩酸気管内投与) モデルを作成したところ、いずれのモデルにおいても、ノックアウトマウスでは肺水腫、呼吸不全、好中球浸潤が抑制され、生存率が改善することが観察された³³⁾。したがって、ARDS 分子機序における cPLA₂ の重要な関与が示され、新治療法への展望が期待されている。

4. リモデリング・モデルに関する最近の知見

リモデリングは、肺線維症のみならず、気道においても喘息進展に大きな寄与をしていることが指摘されている。ここでは、リモデリング・モデルの一例として、ブレオマイシン肺線維症成立機序における cPLA₂ の役割を検討した知見を紹介する。

筆者らによれば、野生型マウスに、ブレオマイシンを気管内投与したところ、生理学的な肺の硬化、肺線維症に合致する病理組織所見（肺胞壁の肥厚、炎症性細胞浸潤、コラーゲン沈着）が認められた。また、気管支肺胞洗浄液中のトロンボキサン、ロイコトリエンが増加していた。一方、同様にブレオマイシンを投与された cPLA₂-KO マウスでは、生理学的にも病理組織学的にも肺線維症様の諸症状が著しく軽減していた。気管支肺胞洗浄液中のトロンボキサン、ロイコトリエンは、ほとんど検出されなかった。以上の所見より、cPLA₂ が肺線維症の発症機序において決定的な役割を果たしている可能性が示唆された³⁴⁾。

ちなみに、cPLA₂ の下流のメディエーターである PAF の関与についても、PAFR-KO マウスを用いて検討した。その結果、PAFR-KO マウスでは、肺線維症様の諸症状が部分的に軽減していることが観察された。一方、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなど個別のエイコサノイドの関与については、未だ詳細ではなく今後の検討課題である。

5. おわりに

気管支喘息、肺線維症などの炎症性肺疾患は、社会的に極めて重大な疾患であり、治療薬の開発が切実に待たれている。これらの呼吸器疾患発症機序において、エイコサノイドは極めて重要な生理的意義を有することが推察されている。最近では cystic fibrosis の病態機序にアラキドン酸代謝物が関わる可能性も指摘されている³⁵⁾。また最近では、ロイコトリエン B₄ の気管支喘息における病態生理的意義やサイトカイン系との関連が報告され、注目されている³⁶⁾。今後、世界的に死亡要因の第3位となることが予想されている COPD

においても、脂質メディエーターが関与する可能性が報告されつつある³⁷⁾。

今後、各々のエイコサノイドがもつ生理的意義・重要性がさらに解明されることにより、気管支喘息をはじめとする呼吸器疾患に対する有効な治療法・治療薬の開発および実用化が期待される。

文 献

- 1) Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM. Platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1990; 265: 17381-4.
- 2) Chao W, Olson MS. Platelet-activating factor: receptors and signal transduction. *Biochem J* 1993; 292: 617-29.
- 3) Izumi T, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor: gene expression and signal transduction. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1259: 317-33.
- 4) Honda Z, Nakamura M, Miki I, et al. Cloning by functional expression of platelet-activating factor receptor from guinea-pig lung. *Nature* 1991; 349: 342-6.
- 5) Nakamura M, Honda Z, Izumi T, et al. Molecular cloning and expression of platelet-activating factor receptor from human leukocytes. *J Biol Chem* 1991; 266: 20400-5.
- 6) Ye RD, Prossnitz ER, Zou AH, et al. Characterization of a human cDNA that encodes a functional receptor for platelet activating factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 180: 105-11.
- 7) Mutoh H, Bito H, Minami M, et al. Two different promoters direct expression of two distinct forms of mRNAs of human platelet-activating factor receptor. *FEBS Lett* 1993; 322: 129-34.
- 8) Sugimoto T, Tsuchimochi H, McGregor CG, et al. 1992. Molecular cloning and characterization of the platelet-activating factor receptor gene expressed in the human heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 189: 617-24.
- 9) Bito H, Honda Z, Nakamura M, et al. Cloning, expression and tissue distribution of rat platelet-activating-factor-receptor cDNA. *Eur J Biochem*

- 1994 ; 221 : 211-8.
- 10) Shindou H, Hishikawa D, Nakanishi H, et al. A single enzyme catalyzes both PAF production and membrane biogenesis of inflammatory cells : cloning and characterization of acetyl-CoA : lyso-PAF acetyltransferase. *J Biol Chem* 2007 (Papers In Press, published online ahead of print December 20, 2006)
 - 11) Spence DPS, Johnston SL, Calverley PMA, et al. The effect of the orally active platelet-activating factor antagonist WEB 2086 in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 1142-8.
 - 12) Hozawa S, Haruta Y, Ishioka S, et al. Effects of a PAF antagonist, Y-24180, on bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 1198-202.
 - 13) Miwa M, Miyake T, Yamanaka T, et al. Characterization of serum platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase : correlation between deficiency of serum PAF acetylhydrolase and respiratory symptoms in asthmatic children. *J Clin Invest* 1988 ; 82 : 1983-91.
 - 14) Stafforini DM, Satoh K, Atkinson DL, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency : a missense mutation near the active site of an anti-inflammatory phospholipase. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 2784-91.
 - 15) Sandford A, Weir T, Par P. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1749-65.
 - 16) Tjoelker LW, Wilder C, Eberhardt C, et al. Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* 1995 ; 374 : 549-53.
 - 17) Ishii S, Nagase T, Tashiro F, et al. Bronchial hyper-reactivity, increased endotoxin lethality and melanocytic tumorigenesis in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor. *EMBO J* 1997 ; 16 : 133-42.
 - 18) Nagase T, Ishii S, Katayama H, et al. Airway responsiveness in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor : roles of thromboxanes and leukotrienes. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 1621-7.
 - 19) Cuss FM, Dixon CM, Barnes PJ. Effects of inhaled platelet activating factor on pulmonary function and bronchial responsiveness in man. *Lancet* 1986 ; 2 : 189-92.
 - 20) Solway J, Fredberg JJ. Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997 ; 17 : 144-6.
 - 21) Lambert RK, Pare PD. Lung parenchymal shear modulus, airway wall remodeling, and bronchial hyperresponsiveness. *J Appl Physiol* 1997 ; 83 : 140-7.
 - 22) Stewart AG, Dubbin PN, Harris T, et al. Platelet-activating factor may act as a second messenger in the release of icosanoids and superoxide anions from leukocytes and endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 3215-9.
 - 23) Nagase T, Ishii S, Shindou H, et al. Airway hyperresponsiveness in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor is mediated by an atropine-sensitive pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 200-5.
 - 24) Shirasaki H, Nishikawa M, Adcock IM, et al. Expression of platelet-activating factor receptor mRNA in human and guinea pig lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994 ; 10 : 533-7.
 - 25) Wang CG, Du T, Xu LJ, et al. Role of leukotriene D4 in allergen-induced increases in airway smooth muscle in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 148 : 413-7.
 - 26) Ishii S, Kuwaki T, Nagase T, et al. Impaired anaphylactic responses but intact sensitivity to endotoxin in mice lacking a platelet-activating factor receptor. *J Exp Med* 1998 ; 187 : 1779-88.
 - 27) Nagase T, Ishii S, Kume K, et al. Platelet-activating factor mediates acid-induced lung injury in genetically engineered mice. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 1071-6.
 - 28) Hattori M, Adachi H, Tsujimoto M, et al. Miller-Dieker lissencephalopathy gene encodes a subunit of brain platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* 1994 ; 370 : 216-8.
 - 29) Ishii S, Matsuda Y, Nakamura M, et al. A murine platelet-activating factor receptor gene : cloning,

- chromosomal localization and up-regulation of expression by lipopolysaccharide in peritoneal resident macrophages. *Biochem J* 1996 ; 314 : 671-8.
- 30) Nagase T, Kurihara H, Kurihara Y, et al. Airway hyperresponsiveness to methacholine in mutant mice deficient in endothelin-1. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 560-4.
- 31) Ishii S, Nagase T, Shindou H, et al. Platelet-activating factor receptor develops airway hyperresponsiveness independently of airway inflammation in a murine asthma model. *J Immunol* 2004 ; 172 : 7095-102.
- 32) Uozumi N, Kume K, Nagase T, et al. Role of cytosolic phospholipase A₂ in allergic response and parturition. *Nature* 1997 ; 390 : 618-22.
- 33) Nagase T, Uozumi N, Ishii S, et al. Acute lung injury by sepsis and acid aspiration : a key role for cytosolic phospholipase A₂. *Nature Immunol* 2000 ; 1 : 42-6.
- 34) Nagase T, Uozumi N, Ishii S, et al. A pivotal role of cytosolic phospholipase A₂ in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Nature Med* 2002 ; 8 : 480-4.
- 35) Takai D, Nagase T, Shimizu T. New therapeutic key for cystic fibrosis : a role for lipoxins. (Editorial) *Nat Immunol* 2004 ; 5 : 357-8.
- 36) Terawaki K, Yokomizo T, Nagase T, et al. Absence of leukotriene B₄ receptor 1 confers resistance to airway hyperresponsiveness and Th2-type immune responses. *J Immunol* 2005 ; 175 : 4217-25.
- 37) Petrache I, Natarajan V, Zhen L, et al. Ceramide upregulation causes pulmonary cell apoptosis and emphysema-like disease in mice. *Nature Med* 2005 ; 11 : 491-8.
-

高齢者喘息

Asthma in the elderly

-特集に寄せて-

東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科

ながせ たかひで
長瀬 隆英



長瀬 隆英
1983年東京大学医学部医学科卒業。
2003年東京大学医学部呼吸器内科教授。
現在に至る。
研究テーマはエイコノイド、炎症性呼吸器疾患。

Key words : 高齢化社会、多臓器疾患、COPDとの鑑別

本邦において、65歳以上の高齢者が総人口に占める割合（高齢化率）は、1970年に7.1%であったが、2005年には20%を超えた。また、これから20年間の高齢者の増加数は約1200万人と想定され、ほぼ東京都の人口に匹敵する。一方、高齢化は世界的な課題でもあり、先進諸国の高齢化率は今後、軒並み20-40%に達する見込みである。途上国においても、既に高齢化が始まっており、2025年には全世界の高齢者の約70%が途上国の国民となる。このように高齢化社会への対応は、日本のみならず、まさに全世界の課題でもある。

高齢者においては、多臓器にわたる生理的機能低下のため恒常性維持能力（ホメオスタシス）が低下している。老化は、加齢による進行性の機能喪失と定義されており、全身臓器における生理機能は加齢とともに低下する。なかでも呼吸器は加齢・老化による影響を最も顕著に呈する臓器のひとつであり、呼吸機能は加齢により直線的に低下するとされる。例えば、動脈血酸素分圧PaO₂の予測式は、
PaO₂ (Torr) = 102-0.3x年齢
のように表現される。多臓器にわたる生理的機能低下のため、高齢者では、恒常性維持能力（ホメオスタシス）が低下している。特に、呼吸器においてはガス交換障害による呼吸不全に陥りやすい。このような生理学的特徴を前提と

して、高齢者喘息を理解するべきであろう。

また高齢者疾患の臨床上的特徴を述べると、

- 1) 加齢に伴って、個人差が増大する。従って、薬物療法（おもに経口・経静脈的投与）などに際しては、十分留意する必要がある。
- 2) 高齢者は、多臓器疾患をもつことが特徴で multiple pathology と表わされる。例えば高血圧に、気管支喘息（βブロッカー禁忌）を合併している高齢者への投薬などは、日常的に遭遇するものであり、十分な配慮を必要とする。
- 3) 疾患の病態が、若年者とは異なる。すなわち疾患の病態が非定型的である。呼吸機能検査など検査結果においても個人差が大きい。
- 4) 薬剤に対する反応が、若年者と異なる。高齢者では、肝・腎機能低下、心拍出量低下などにより薬物が体内に蓄積されやすく、副作用を呈しやすい。抗生物質、テオフィリンなどの投与に際しては特に注意を要する。

このように、高齢者の喘息診療は若年者のように容易ではない。また、最近、急速に増えつつある慢性閉塞性肺疾患（COPD）との鑑別診断あるいは併存も重要な課題である。

本特集は、高齢者喘息における臨床および研究上の最新の知見を総括したものである。本特集が、高齢者喘息の日常診療に活用されることを期待したい。

薬剤の中止とステロイド投与が中心である。

A. 軽・中等症 (PaO₂ 60 Torr 以上)

① 経口薬

プレドニソロン錠 (5mg) 6-8錠/分1-2(朝) (週)より開始し漸減

B. 重症例 (PaO₂ 60 Torr 未満)

① 経口薬

1) ソルメタドロール注 1回500-1,000mg 1日1回 点滴静注 3日間は

2) プレドニソロン錠 (5mg) 6-8錠/分1-2(朝) (週)より開始し漸減

間質性肺炎

aspiration pneumonia

長瀬隆英 東京大学大学院教授・呼吸器内科

飲食物や口腔内細菌が誤って気管内に流入することにより発症する肺炎を、間質性肺炎(嚥下性肺炎)とよぶ。...

誤嚥性肺炎が好発するのは、高齢者(特に嚥下きり症例)、神経疾患(脳血管障害、意識障害、パーキンソン病など)、胃切除後の症例などである。

下機能障害の検査としては、飲水試験、嚥下誘発試験、嚥下造影検査などがある。

に)が蛋白様物質が蓄積し、ガス交換障害をきたすまれな呼吸器疾患である。先天性、続発性、特発性(後天性)に分類される。特発性 PAP のほとんど、続発性と考えられている PAP の一部で GM-CSF に対する中和自己抗体が存在し、これが病因と考えられ、自己免疫性 PAP とよばれる。...

① 経口薬 プレドニソロン錠 (5mg) 3-6錠/分3(週)より開始し漸減

② 点滴静注 3日間は

③ 経口薬

④ 経口薬

急性呼吸促迫症候群

acute respiratory distress syndrome (ARDS)

小谷 遼 東京女子医科大学教授・麻酔科

ARDSは侵襲により肺の非特異的炎症と肺微小血管内皮の透過性が亢進した非心原性肺水腫である。診断基準は、①急性発症、②胸部X線写真で両側浸潤影、③PaO₂/FiO₂ ≤ 200、④左心不全の否定の4項目である。...

肺胞蛋白症

pulmonary alveolar proteinosis (PAP)

井上 巖一 国立病院機構近畿中央胸部医療センター・呼吸不全・腫瘍内科

肺胞蛋白症 (PAP) は終末細気管支、肺胞腔内に蛋白様物質が蓄積し、ガス交換障害をきたすまれな呼吸器疾患である。...

① 経口薬

② 点滴静注

③ 経口薬

④ 経口薬

IV. 症例から学ぶ知っておきたい類縁疾患

5. COPD

長瀬隆英 [東京大学大学院医学系研究科呼吸器内科]

●Key Words

GOLD, 高齢者, 喫煙, 気道可逆性

I. 概要

COPD (慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive pulmonary disease) は、日本呼吸器学会のガイドライン¹⁾によれば、「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」と定義されている。また、国際的にも、COPD に対する統一ガイドラインである Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)²⁾により、同様に定義されている。

世界的には、COPD は疾患別死因の第4位となっており、COPD 患者数はさらに増大しつつある。また、COPD に対する医療コストの増加 (米国では年間4兆円と見積もられている) も重要な課題とされる。COPD に対する医療費は、症状が進むにつれ急激に増加することが指摘されており、早期に治療介入を行うことは社会的にも大きな利益があると考えられる。

II. 病因, 病態生理, 発生機序

COPD の病因として最も重要なものが、喫煙である。喫煙者における COPD 発症率は年齢とともに増加する。COPD は、肺胞, 末梢気道, 中枢気道のすべての病変を包括するが、気流制限の主たる原因は末梢気道病変である。

III. 症状

典型的な COPD の患者は喫煙歴を有する高齢者であり、そのような患者が慢性の咳, 慢性の痰, 労作時の呼吸困難を有している場合には COPD がまず疑われる。この際、COPD における呼吸困難感は持続性・進行性のものであるため、特に高齢者において

は、上記の症状を加齢によるものとする傾向があるため、早期発見には注意深く問診をする必要がある。

COPD が疑われる患者においては、喫煙・職業・環境因子等のリスクファクター、気管支喘息・アレルギー疾患・鼻茸などの既往、急性増悪の既往について十分注意した問診が必要である。また、 β ブロッカーなどの服薬歴にも注意を要する。

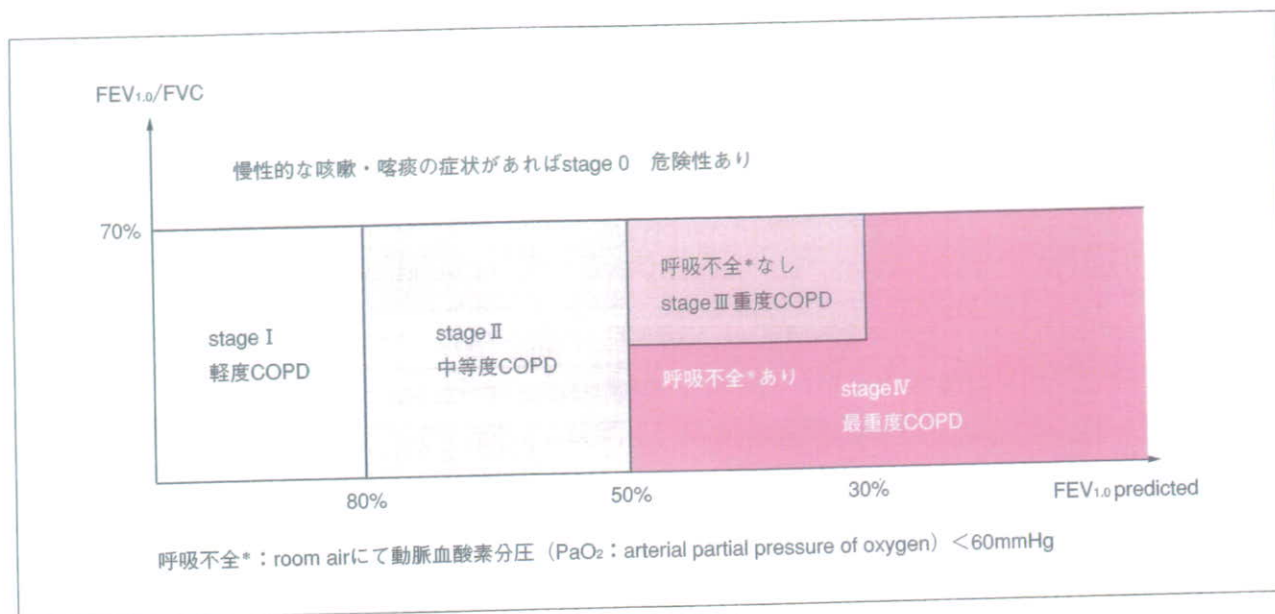
IV. 検査と診断

理学所見については、典型的には胸郭前後径の拡大、口すぼめ呼吸、聴診上肺音の減弱などが知られているが、これらがみられなくても COPD を否定することはできない。また、胸部 X 線では、肺野の透過性亢進、横隔膜平低化などが特徴である。胸部 CT では、肺気腫病変が低吸収領域として描出される。

検査としてはスパイロメトリーが確定診断においても、また重症度分類においても重要となる。その他、短時間作動型気管支拡張薬の吸入による気道可逆性試験は気管支喘息との鑑別に有用である。日本呼吸器学会のガイドライン¹⁾によれば、気管支拡張薬吸入後の1秒量 (FEV_{1.0}: forced expiratory volume in one second) が12%かつ200ml以上増加すれば可逆性ありと判定する。気道可逆性試験で可逆性なしと判定された場合、COPD と鑑別診断される。

なお高齢者においては、気管支喘息と COPD の鑑別は必ずしも容易でないが、入念な病歴聴取 (喫煙歴、気管支喘息・アレルギー疾患などの既往歴) や気道可逆性試験が鑑別診断に有効である。

ガイドライン^{1,2)}においては、1秒量 (FEV_{1.0}) の予測値に対するパーセント値である FEV_{1.0}% predicted を中心に、1秒量と努力肺活量 (FVC: forced vital capacity) の比である FEV_{1.0}/FVC と



【図1】 ガイドラインにおける重症度分類 (文献1, 2) より引用改変)

慢性呼吸不全を加えて図1のように5段階に分類している。

V. 治療, 患者指導, ケアのポイント

1. 慢性期のマネージメント

a. 禁煙指導

禁煙はCOPDの症状の進行を最も効果的に抑えることとされ、患者教育により喫煙などのリスクファクターを減らすことは肝要である。受診時に毎回短いカウンセリングを行い、依存性がみられる例ではニコチン置換療法を行うことがよい³⁾とされる。

b. 重症度分類に基づいた治療法

長期的な呼吸機能の低下を抑えると証明されている薬物はない^{3~7)}ものの、適切な薬物を用いて症状を緩和することはQOLの向上のためにも重要なことである。また、喘息と異なり、COPDは通常慢性進行性の病気なので、副作用などが無い限り症状の改善がみられた薬を中止することはなく、症状の進行に伴い新たに薬を加えるstepwise方式を取る。以下にガイドライン^{1,2)}掲載の標準的治療法をあげる(図2)。

stage 0 (危険性あり) 以上: インフルエンザワクチンの投与が推奨される。

stage I (軽度COPD) 以上: 間歇的な症状がある患者に対し、短期間作動型の吸入気管支拡張薬を頓用とする。第二選択薬として徐放性テオフィリン製剤が

挙げられている。

stage II (中等度COPD) 以上: 短期間作動型吸入気管支拡張薬の頓用で適切な症状コントロールが得られない場合には、まず長期間作動型吸入気管支拡張薬を常用し、それで不十分であれば、テオフィリン製剤を加える。また、運動療法・栄養指導・患者教育からなる呼吸リハビリテーションを呼吸訓練士・栄養士・理学療法士などと協力して行う。

stage III (重度COPD) 以上: 例えば3年に3回以上の反復する急性増悪を認める場合には、吸入ステロイドを常用することで、急性増悪の頻度を減らし、全身状態を改善することができる。

stage IV (最重度COPD): 慢性呼吸不全例では酸素療法を行い、また外科的療法を考慮する。

以下にCOPDにおける主な薬物を概略する。

(1) 気管支拡張薬

気道拡張によりFEV_{1.0}を改善し、また動的な過膨張状態を改善することで運動耐容量を増加させる薬である。ここで、FEV_{1.0}の増加と運動耐容量の増加は必ずしも一致しないことに注意を要する。

剤型としては、ドラッグデリバリーの観点から吸入薬、なかでもdry powder inhaler (DPI)の方がよりよく薬が行き渡るようである。吸入薬では吸入方法の指導および毎来院時の再確認が重要である。

気管支拡張薬の種類としてβ₂作用薬、抗コリン薬、

stage	0 (危険性あり)	I (軽度COPD)	II (中等度COPD)	III (重度COPD)	IV (最重度COPD)
特徴	・慢性症状あり ・スパイロメトリー正常	FEV _{1.0} /FVC < 70%			
		FEV _{1.0} ≥ 80% predicted	80% > FEV _{1.0} ≥ 50% predicted	50% > FEV _{1.0} ≥ 30% predicted (慢性呼吸不全があればstage IV)	FEV _{1.0} < 30% predicted
リスクファクターを避ける (禁煙指導), インフルエンザワクチンの接種					
短期間作動型吸入気管支拡張薬の頓用					
<ul style="list-style-type: none"> ・長期間作動型吸入気管支拡張薬の常用 ・リハビリテーション 					
病状の進行とともに追加する 反復する急性増悪があれば吸入ステロイド薬を常用 ・慢性呼吸不全があれば長期間酸素投与 ・外科的治療を考慮					

【図2】重症度別標準治療 (文献1, 2) より引用改変)

キササンチン誘導体 (テオフィリン系) があるが, キサンチン誘導体の中では徐放剤のみに効果が認められており, 副作用の点から β_2 作用薬⁴⁾, 抗コリン薬^{5, 6)} の吸入が好ましいとされている。また常用するならば短期間作動型よりも長期間作動型のものを^{5, 7)}, また増量するよりも複数種類を組み合わせたコンビネーション治療を, 効果および副作用軽減の点^{8~12)} から勧めている。

(2) ステロイド薬

慢性期におけるステロイドの経口投与は勧められないが, 吸入ステロイドの常用は, 増悪頻度を低下させる効果があり, FEV_{1.0} < 50% 予測値の有症状例, および増悪を反復する例に勧めている^{13~16)}。また, 吸入ステロイド薬と β_2 作用薬の併用で, より強い効果が得られる^{13, 15, 16)}。

(3) ワクチン

気道感染症は急性増悪の引き金となるため, インフルエンザワクチンを接種する。

(4) 酸素療法

安静時 PaO₂ ≤ 55mmHg (SaO₂ ≤ 88%相当) の場合, 及び安静時 55 < PaO₂ ≤ 60mmHg (88 < SaO₂ ≤ 90%相当) であっても肺高血圧症・睡眠時や運動時に

長期間にわたり PaO₂ ≤ 55mmHg となる場合に適応となる。血行動態・運動耐容能などを改善し死亡率を減らす効果がある。安静時に PaO₂ ≥ 60mmHg (SaO₂ ≥ 90%) が維持できる流量に設定する。

2. 急性増悪のマネージメント

COPD 患者に呼吸困難増強, 膿性痰, 喀痰量増加, 発熱などがみられた場合, 急性増悪が考えられる。原因としては気道感染によるものが多いが, 不明な場合もある。短期間作動型 β_2 作用薬を行い, 反応がみられなければ吸入コリン薬の増量・ステロイドの短期間全身投与^{17, 18)}・テオフィリン製剤の持続点滴静注などを考慮する。抗菌薬投与は発熱・膿性痰・好中球増加などの感染徴候がみられる時に行う。低酸素血症がみられる場合には, CO₂ の蓄積に注意しながら SaO₂ ≥ 90% を目標に酸素投与を行う。

VI. 今後の展望

近年, 本邦においても COPD の重要性が注目されるようになった。COPD の病因として最も重要なものが喫煙であり, また喫煙者における COPD 発症率は年齢とともに増加する。1960 年代以降, わが国に