

## Editorial

## COPD の過去, 現在, 未来

青柴 和徹

要旨：喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの閉塞性肺疾患の歴史は、疾患概念の統合と分離を繰り返してきた。完全には可逆的ではない気流制限を特徴とする疾患として COPD を包括的に定義した GOLD ガイドラインの登場から 10 年を経た現在、改めて COPD の不均質性が強調されることになり、その対応策としてフェノタイプへの細分化が進められている。同時に COPD の疾患概念を限定する境界の不明瞭性から喘息や肺線維症などの周辺疾患と重なるオーバーラップの存在も顕在化している。さらに、疾患概念の変遷とともに COPD の臨床評価法も変化しつつある。すなわち従来の FEV<sub>1</sub> による単次元的な重症度評価から症状や増悪頻度、合併症も加えた多次元の包括的評価の必要性が強調されるようになった。COPD の治療戦略ではランダム化比較試験に依拠する evidence based medicine の時代を経て、フェノタイプごとの層別化医療の時代を迎えつつある。層別化の実践例として、喘息とのオーバーラップや頻回増悪型に対しては吸入ステロイドの使用が推奨されているが、今後はその他のフェノタイプに広げて異なる治療薬の選択法が提示されていくと思われる。一方では、次世代研究として COPD の遺伝子型（ジェノタイプ）や分子病態型（エンドタイプ）に着目した網羅的研究が進められ、その膨大な解析結果を有機的に結合して病態や個人差を理解するシステム医学の考え方が導入されつつある。将来、COPD において癌の分子標的薬のような個別化医療が実現できるかは不明であるが、COPD の不均質性を考慮すればすべての患者に有効な治療薬よりも、COPD のサブグループに対して有効な治療薬の開発が指向されていくであろう。

キーワード：COPD, フェノタイプ, オーバーラップ, 包括的評価, 層別化医療  
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD),  
Phenotype, Overlap, Combined assessment,  
Stratified medicine

連絡先：青柴 和徹

〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央 3-20-1

東京医科大学茨城医療センター呼吸器内科

(E-mail: kaoshiba@tokyo-med.ac.jp)

## はじめに

特集「COPD の最新情報」の Editorial にあたり、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の歴史を俯瞰しその未来を展望してみたい。

## 包括的 COPD からフェノタイプとオーバーラップへ

喘息や COPD などの閉塞性肺疾患の歴史は、疾患概念の統合と分離を繰り返してきた（図 1）。たとえば肺気腫、慢性気管支炎、喘息は異なる時代背景に生まれた用語であるが、慢性の咳、痰症状や呼吸困難を共有することから 1950 年代後半には一時期、慢性非特異的肺疾患（chronic non-specific lung disease : CNSLD）という名称で統合された。1960 年代になると慢性の呼吸困難を主症状とし、閉塞性換気障害を示す病態に対して COPD という用語が付されたが、呼吸生理学や細胞・分子生物学の進歩により 1970 年代には喘息と COPD は分離されていった。当時から COPD には、pink puffer（赤あえぎ型）と blue bloater（青ぶくれ型）の異なるフェノタイプの存在が知られていたが、末梢気道障害に関する研究の進歩をふまえ、1980 年代になると肺気腫、慢性気管支炎、末梢気道疾患の 3 病態があることが認識され、それぞれの病態をできるだけ分離して理解する努力が続けられた。しかし 1990 年代になると疾患の啓蒙や医療の標準化、高騰する医療費の抑制を目的として各国で COPD のガイドラインが作成されるようになる。2001 年に登場した国際的ガイドライン Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) では、COPD は「完全には可逆的ではない気流制限を特徴とする疾患」として包括的に定義づけられ、肺気腫や慢性気管支炎などの個別の疾患名は除かれることとなった。

さて COPD を包括的にとらえた GOLD の登場から 10 年を経た現在、改めて COPD のもつ不均質性（heterogeneity）が強調されることになり、その対応策として再びフェノタイプへの細分化が進められている。不均質な集団である COPD は、論理的には無数のフェノタイプに分けることが可能であるが、臨床的に無用な分類を避けるために、治療方針の決定や予後の推定に有用性が認められるサブグループに限って臨床的フェノタイプという

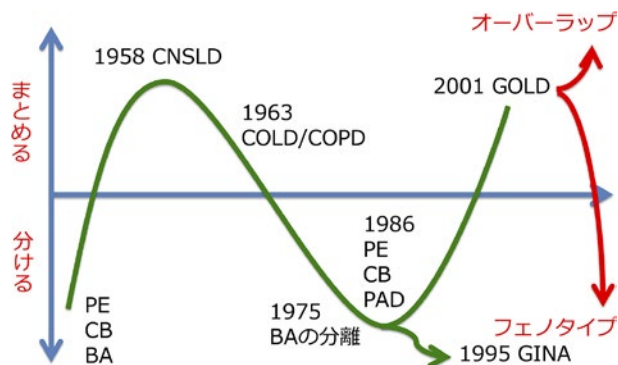


図 1 閉塞性肺疾患の歴史。PE : pulmonary emphysema, CB : chronic bronchitis, BA : bronchial asthma, CNSLD : chronic non-specific lung disease, COLD : chronic obstructive lung disease, COPD : chronic obstructive pulmonary disease, PAD : peripheral airway disease, GINA : Global Initiative for Asthma, GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

用語が当てられている<sup>1)</sup>。その代表としては気腫型・非気腫型、急速進行型、頻回増悪型、慢性気管支炎型、肺高血圧合併型などがあげられる。一方、周辺疾患との分離が難しい重なり症例（オーバーラップ）も顕在化している。たとえば COPD の約 30%には喘息が合併し、気腫合併肺線維症では FEV<sub>1</sub> による COPD の診断基準はもはや適さない。さらに COPD は全身性疾患の一つと認識されるようになったが、その一方で、COPD とは異なる病態である肺癌では共通の発生機序が指摘されている。このように COPD と周辺疾患がオーバーラップする原因は、COPD という疾患を限定する境界の不明瞭性（ambiguousness）にある。現在のところ COPD の内部不均質性にはフェノタイプ、境界の不明瞭性に対してはオーバーラップという用語をあてて対応しているが、将来においては COPD の本質と疾患名の妥当性を問う議論が再燃するであろう。

なお COPD の内部を細分化するフェノタイプと、周辺疾患とを包括化するオーバーラップとは一見指向が相反しているが、喘息を合併したオーバーラップでは、COPD のフェノタイプに含めて取り扱うことにより方向性の齟齬を調整している<sup>2)</sup>。

## 単次元の評価から包括的評価へ

疾患概念の変遷とともに COPD の臨床評価法も変わりつつある。1990 年代までは COPD の重症度の指標としてはもっぱら FEV<sub>1</sub> が用いられていたが、息切れや運動能力、QOL との相関が弱いことから 2000 年代になると FEV<sub>1</sub> 以外の臨床指標も組み合わせた BODE (body mass index, FEV<sub>1</sub>, dyspnea, exercise capacity), ADO (age, dyspnea, FEV<sub>1</sub>), DOSE (dyspnea, FEV<sub>1</sub>, smoking status, frequency of exacerbations) などの複合的指標が開発された。これらの複合的指標は実地臨床ではあまり普及していないが、COPD の重症度判定には FEV<sub>1</sub> による単次元的评价 (unidimensional assessment) ではなく症状や増悪頻度、合併症の有無も加えた包括的評価 (combined assessment) が必要なことを臨床医に認識させた点で功績が大きい。このような臨床評価法の変化をふまえ、近年のガイドラインでは FEV<sub>1</sub>、症状 [modified British Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC), COPD assessment test (CAT)], 増悪のリスク、合併症 (心血管疾患、骨粗鬆症、糖尿病、うつ症状、肺癌など) を考慮した総合的な重症度の評価が推奨されるに至っている<sup>3,4)</sup>。

## EBM から層別化医療、個別化医療の時代へ

COPD の治療戦略は 1980 年代後半から導入されたランダム化比較試験 (randomized controlled trial) に依拠する evidence based medicine (EBM) の時代を経て、フェノタイプごとの層別化医療 (stratified medicine) の時代を迎えつつある。層別化の実践例として喘息とのオーバーラップや頻回増悪型に対しては吸入ステロイドの使用が推奨されているが、今後は気腫型・非気腫型や慢性気管支炎型などのフェノタイプに広げて、異なる治療薬 [長時間作用型抗コリン薬、長時間作用型β<sub>2</sub> 刺激薬、マクロライド系薬、喀痰調整薬、ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害薬など] の選択法が提示されていくと思われる。

将来、COPD の進行阻止に有効な抗炎症薬が開発されれば、その開始時期についての議論も必要になろう。COPD の疾患 (炎症) 活動性は重症度とは一致せず、



図2 COPD の医療の動向. EBM : evidence based medicine, RCT : randomized controlled trial.

一般には軽症期のほうが活動性が高いことが知られている。したがって抗炎症薬の開始は早期から、気管支拡張薬は症状出現後の中後期からという、活動度と重症度に分けた治療指針が提示されるようになるかもしれない。

EBM, 層別化医療に続く治療戦略は個別化医療 (personalized medicine) である<sup>4)</sup>(図2)。現在、次世代研究として臨床的フェノタイプにとどまらず、COPD の遺伝子型 (ジェノタイプ) や分子病態型 (エンドタイプ) に着目した網羅的研究が進行し、その膨大な解析結果を有機的に結合して病態や個人差を理解するシステム医学 (system medicine) の考え方が導入されつつある<sup>5)</sup>。将来、COPD において癌の分子標的薬のような個別化医療が実現できるかは不明であるが、COPD の不均質性を考慮すればすべての患者に有効な治療薬よりも、COPD のサブグループに対して有効な治療薬の開発が指向されていくであろう。

著者の COI (conflicts of interest) 開示 : 青柴和徹 ; 講演料 (グラクソ・スミスクライン)。

### 引用文献

- 1) Han MK, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598-604.
- 2) Gibson PG, et al. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64: 728-35.
- 3) NHLBI/WHO Workshop Report: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2014. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes for Health.

- 4) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第4版作成委員会. 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4版. 2013.
- 5) Agusti A, et al. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. *Thorax* 2013; 68: 687-90.
- 6) Agusti A, et al. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1129-37.

## Abstract

### Chronic obstructive pulmonary disease: Past, present, and future

Kazutetsu Aoshiwa

Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

The pathological concept of obstructive lung diseases, including asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), has been formed by repeated integration and separation. Ten years have passed since the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Guidelines were first published, in which COPD was comprehensively defined as a disease state characterized by airflow limitation that is not fully reversible. The heterogeneity of COPD is now being reemphasized, and classification into phenotypes has been promoted to lend it support. At the same time, because of the ambiguous boundaries among diseases encompassed by the pathological concept of COPD, there obviously exist patients with overlap syndromes between COPD and other lung diseases such as asthma and pulmonary fibrosis, which may be difficult to distinguish from COPD. The methods for clinical evaluation of COPD have also changed with changes in the pathological concept of this entity. More specifically, the need for multidimensional and comprehensive methods to evaluate the symptoms, frequency of exacerbations, and complications has been emphasized, instead of the one-dimensional standard severity assessment based on FEV<sub>1</sub> (forced expiratory volume in 1 s). The trend in treatment for COPD is now shifting from evidence-based medicine, which relies on randomized controlled studies, to stratified medicine for each phenotype. As a practice of the latter, inhaled corticosteroid therapy is recommended for patients with overlap syndromes with asthma or frequent exacerbations; however, the use of different treatment drugs are expected to be recommended for other phenotypes in the future. At present, next-generation comprehensive studies focusing on the genotypes and endotypes of COPD are being carried out, and an idea of systems medicine to understand the pathology and individual variations by organically integrating the enormous analysis results is being introduced. Whether personalized medicine, such as molecular target drugs for cancer, will be realized for COPD is unclear; however, considering the heterogeneity of COPD, we speculate that drugs effective for every COPD phenotype will be developed in the future in place of medications currently prescribed for all patients with COPD.