

特集 COPD の最新情報

Topics 3

フェノタイプ分類と
個別化医療の可能性川山 智隆 / 木下 隆 / 松永 和子
坂元 暁 / 星野 友昭

要旨：慢性閉塞性肺疾患（COPD）におけるフェノタイプとは、診断基準に基づいた単一の COPD という疾患のなかに、病態や予後が明らかに異なる複数以上の病型が存在することを指す。COPD は呼吸器疾患のみならず、全身疾患としてとらえられ、複雑なヘテロな集団の集合体のように認識されている。COPD はいまだ根治困難な疾患であるが、近年、数多くの気管支拡張薬や抗炎症薬の登場に伴い、予防可能あるいは治療可能な疾患と考えられるようになってきた。フェノタイプ分類を行うことは、最も適切な治療を選択することに貢献すると考えられる。

キーワード：COPD, 肺気腫, 慢性気管支炎, フェノタイプ
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD),
Emphysema, Chronic bronchitis, Phenotype

連絡先：川山 智隆
〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67
久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門
(E-mail: kawayama_tomotaka@med.kurume-u.ac.jp)

はじめに

表現型（フェノタイプ）とは元来生物学用語で、1903年に初めてフェノタイプの概念を提唱したJohannsenによると、「ある遺伝子型（ジェノタイプ）に依存する形質が遺伝あるいは環境要因に影響を受け表現されたものとされ、生物であれば形態、構造、行動や精神活動、生理的あるいは生化学的性質などを含むが、ただし獲得形質は含まない」とされる。医学的用語としてのフェノタイプとは、ある一定の基準に基づいて疾患を定義した場合において、進行速度、薬物感受性や予後など臨床的にいくつか性格の類似した集団に分けられ、それぞれが独立した集団のように表現された場合に用いられる。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、慢性進行性気流閉塞を主体とした慢性呼吸器疾患として定義され、診断基準としては気管支拡張薬使用後の努力性肺活量に対する1秒量が70%未満を満たすことである。肺機能検査によって定義されたCOPDは、原因、臨床症状、理学所見および肺機能以外の検査所見のいかにかわらず単一の疾患としてとらえられることになる。我が国におけるCOPDの発症原因の大部分は喫煙と考えられているが、世界的には遺伝素因に加えて、社会経済的あるいは環境要因や加齢などの複合的な因子が疾患成立に関与しているとされる¹⁾。そのため、発症要因が異なっても行き着く疾患概念が同じであれば一つの疾患とするか、要因が異なれば類似した疾患であっても区別すべき疾患として取り上げるのかとの問題に到達する。

COPDは、古くは、やせと赤ら顔で肺気腫型の「pink puffer」と肥満と青ざめた顔で慢性気管支炎型の「blue bloater」のフェノタイプに分けて議論されてきた。近年ではさらにヘテロな疾患として認識されるようになってきた²⁾。つまり、多くのフェノタイプに分類される症候群としてのCOPDが注目されている。本稿では、遺伝素因、環境要因、臨床症状、病態、自然歴、増悪、合併および併存症の面からフェノタイプ別に分類し、その特徴から個別医療への可能性を述べる。

遺伝子および遺伝素因からみたフェノタイプ

フェノタイプはジェノタイプの影響を受ける。日本の

ガイドラインにはCOPDの発症と関連する遺伝子が紹介されている(表1)¹⁾。α1アンチトリプシン遺伝子欠損症は若年発症の肺気腫になることは有名である。本症のように責任遺伝子の完全欠損ではなく、ある種の遺伝子の一部の変異に環境要因が加わり多種多様なCOPDフェノタイプが成立することは想像にかたくない³⁾。一般的に遺伝子異常はgenome-wide association studies(GWAS)や一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)によって検索される。

たとえば、①タバコ依存になりやすくなる遺伝子(*CHRNA5*)、②肺の成長に関与する遺伝子(*Bach2*, *Cftr*)、③肺の傷害や修復に関与する遺伝子(*Hes5*, *Pax6*)などの関与が示唆されている(表2)。終末糖化産物受容体(receptor for advanced glycation endproducts: RAGE)や*BICD1*遺伝子のSNPが肺の気腫化と関連する報告や中国や韓国からの、*HHIP*遺伝子多型が気流閉塞やその重症度と関連するとの報告がある(表2)。

遺伝要因とは異なるかもしれないが、人種や性差はフェノタイプ成立に関与している。たとえば、アフリカン・アメリカンと白人とでは、白人のほうが肺気腫になりやすいとか、男性は女性より肺気腫ができやすく、女性は男性より気道病変が多いあるいは気道病変に性差はないなどが知られている。

環境要因からみたフェノタイプ

喫煙や大気汚染はCOPDの発症に深く関与していることは周知の事実である。喫煙とバイオマス曝露との比較で、喫煙のほうがより肺気腫になりやすく、バイオマスのほうは気道病変が多い。ほかにも神経性食不振症のような栄養の偏りや低い社会経済状態は肺の気腫化に関与することが知られている(表3)。

臨床症状からみたフェノタイプ

COPDに最も多く認められる症状として、慢性的な咳嗽や喀痰喀出がある。咳嗽や喀痰の症状が強い患者は、そうでない患者に比較して、増悪や入院が多く、予後が不良とされる。また、呼吸困難感や運動耐容能および生活の質(quality of life: QOL)の低下は独立した予後不良因子である。おそらく肺機能異常の程度が同じであっ

表 1 COPD 発症感受性遺伝子における日本人と欧米人との比較

機能別	遺伝子	
	日 本	欧 米
アンチプロテアーゼ	・セルピンペプチダーゼ抑制物質	・ α 1- アンチトリプシン ・セルピンペプチダーゼ抑制物質
抗酸化・解毒	・グルタチオン S-トランスフェラーゼ ・ヘムオキシゲナーゼ-1 ・エポキシド加水分解酵素	・グルタチオン S-トランスフェラーゼ ・ヘムオキシゲナーゼ-1 ・エポキシド加水分解酵素 ・チトクローム P-450 ・スーパーオキシドジスムターゼ
マトロプロテアーゼ 炎症作用	・マトリックスマトロプロテアーゼ (MMP) -9 ・腫瘍壊死因子 (TNF) - α ・インターロイキン (IL) -4 および -13 ・Toll 様受容体 4	・MMP-9 ・TNF- α ・IL-1, -4, -6 および -13 ・Toll 様受容体 4
免疫制御 喀痰調整	・サーファクタント蛋白 (SP) -D ・カルシウム活性化クロライドチャネル制御 1	・SP-D ・カルシウム活性化クロライドチャネル制御 1

(文献 1) より改変)

表 2 COPD 発症に関与が示唆されている遺伝子や遺伝子多型

筆頭著者, 掲載雑誌, 発表年度	遺伝子・SNP	機 能
Fowler, Nature, 2011	CHRNA5	ニコチン摂取制御
Nakamura, J Exp Med, 2013 Shi, Chest, 2007	Bach2 Cftr	肺の成長
Xing, Stem Cells, 2012	Hes5, Pax6	気道修復
Wang, Gene, 2013 Kim, Respiriology, 2013	HHIP variant	中国と韓国人の 1 秒量低下
Cheng, Am J Respir Crit Care Med, 2013 Kong, Am J Respir Crit Care Med, 2011	RAGE variant BICD1	肺の気腫化

SNP : single nucleotide polymorphism.

ても、症状が強いタイプや症状が乏しいフェノタイプに分類できる (表 4)。

肺気腫型と慢性気管支炎型によるフェノタイプ

COPD は古くから、画像や病理所見あるいは臨床症状に基づいた肺気腫と慢性気管支炎とに分けられ議論されていた。日本のガイドラインでは肺胞病変優位の気腫型と末梢気道病変優位の非気腫型に分けてはいるが、それぞれが連続あるいは複合した病態としてとらえることを推奨している (図 1)¹⁾。さらに喘息を加えると、きわめて複雑なフェノタイプに分類されることになる (図 2)⁴⁾。ちなみに、我が国では、肺気腫型が慢性気管支炎型に比

較して有意に多く、その比率は 9 : 1 とされる (表 3)。

肺の気腫化に関与する遺伝子は RAGE 遺伝子の多型や BICD1 遺伝子の SNP が知られているが、気道病変 (気道壁肥厚) に関与する遺伝子異常はあまり知られていない (表 2)。予後においては肺の気腫化は死亡リスクに関与するが、気道壁肥厚は関与しない。ただし、気腫と気道壁肥厚はそれぞれ独立した増悪予測因子であり、それぞれ 5% 気腫増加あるいは 1 mm 気道壁肥厚は 1.2 倍あるいは 1.8 倍の増悪増加をもたらすことが報告されている (表 3)。摂食や栄養障害は肺の気腫化に関与し、やせ、骨粗鬆症および低左心室機能を併存するクラスターを形成することも知られている (表 3)。末梢気道病変優位の非気腫型は気腫型より呼吸器症状が強く、QOL が低下している。我が国の非気腫型 (慢性気管支炎型) は、若干女性に多く、非喫煙者で、喘息因子を有

表3 肺気腫病変と気道病変優位型との比較

筆頭著者, 掲載雑誌, 発表年度	肺気腫病変 (肺胞破壊)	気道病変 (気道壁肥厚)
Hansel, COPD, 2013 Camp, Chest, 2007 Grydeland, Eur Respir J, 2009	白人>アフリカン・アメリカン 男性>女性 男性:女性=2:1	男性<女性 男性=女性
Tatsumi, Respiriology, 2004	日本人のCOPDの90%を占める	日本人のCOPDの10%を占める 女性優位 非喫煙者に多い 喘息合併例が多い
Camp, Eur Respir J, 2013	喫煙	バイオマス (メキシコ)
Coxson, Am J Respir Crit Care Med, 2004 Cook, Can Respir J, 2001	神経性食思不振症	N/A
Lovasi, Acad Radiol, 2011	低社会経済環境	N/A
Johannessen, Am J Respir Crit Care Med, 2013 Haruna, Chest, 2010	死亡リスクを高める 死亡予測因子となる	死亡リスクに関与しない 死亡予測因子にはなりにくい
Han, Radiology, 2011	増悪リスクを高める	増悪リスクを高める
Carolan, Am J Respir Crit Care Med, 2013	低体重 アディポネクチン分泌異常	N/A
Bon, Am J Respir Crit Care Med, 2011	骨粗鬆症のリスクを高める	N/A
Smith, Chest, 2013 Barr, N Engl J Med, 2010	左心室血液流入障害	N/A
Patel, Am J Respir Crit Care Med, 2008 Martinez, Respir Med, 2013	N/A	喫煙に関連する 慢性気管支炎症状が強い 低QOLに関連する

N/A : not available, QOL : quality of life.

表4 予後予測因子になる臨床症状と全身状態

筆頭著者, 掲載雑誌, 発表年度	臨床症状と全身状態	予後
Miravilles, Respir Med, 2011 Burgel, Chest, 2009	咳と痰が多い	死亡リスク↑ 増悪リスク↑, 入院リスク↑
Schembri, Respir Med, 2009 Nishimura, Chest, 2002	呼吸困難感が強い	死亡リスク↑, 入院リスク↑ 死亡リスク↑
Spruit, J Am Med Dir Assoc, 2012 Emtner, Respir Med, 2007	6分間歩行距離が短い 通常の歩行距離が短い	死亡リスク↑, 入院リスク↑ 増悪リスク↑
Domingo-Salvany, Am J Respir Crit Care Med, 2002	QOLが低い	男性患者の死亡リスク↑

↑ : 増加. QOL : quality of life.

しているとされる。

肺機能低下速度(COPDの自然歴) からみたフェノタイプ

Hokkaido COPD コホート研究結果から気流閉塞の程度に関係なく、年間1秒量低下速度の速いフェノタイプ

(rapid decliner) があり、1秒量の低下速度は気腫化の程度に関与することが報告されている⁵⁾。一方、肺の気腫病変が少なく、末梢血好酸球が多いフェノタイプは肺機能が保たれることが示されている (sustainer)⁵⁾。遺伝子異常に関係なく、若年発症 COPD は1秒量の低下速度が速いことが知られている⁶⁾。

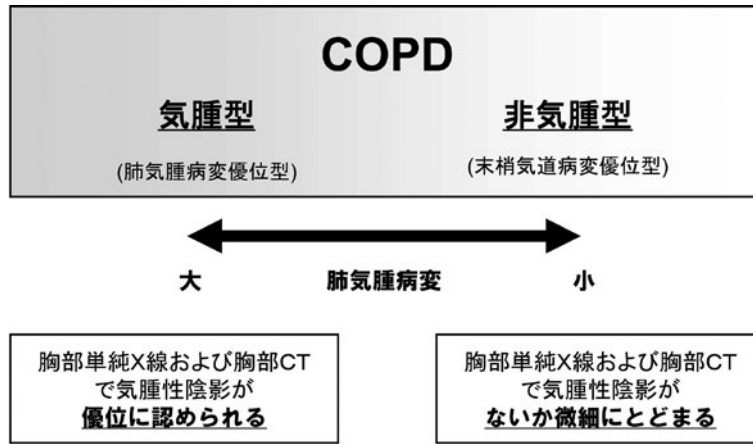


図1 COPDの病型。
(文献1)より引用)

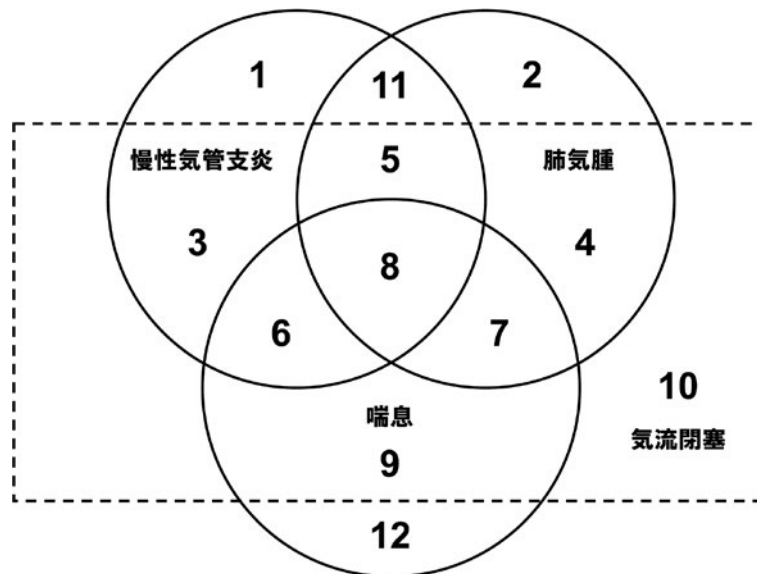


図2 肺気腫、慢性気管支炎、喘息および気流閉塞の関係図。COPDはベン図の3~9に含まれる。ただし、COPDのフェノタイプとして、1：気流閉塞，肺気腫と喘息がない慢性気管支炎，2：慢性気管支炎，気流閉塞と喘息がない肺気腫，3：肺気腫と喘息がない気流閉塞を伴った慢性気管支炎，4：慢性気管支炎と喘息がない気流閉塞を伴った肺気腫，5：喘息がない気流閉塞を伴った慢性気管支炎と肺気腫合併，6：肺気腫がない気流閉塞を伴った慢性気管支炎と喘息合併，7：慢性気管支炎がない気流閉塞を伴った肺気腫と喘息合併，8：気流閉塞を伴った肺気腫，慢性気管支炎と喘息合併，9：慢性気管支炎と肺気腫がない気流閉塞を伴った喘息（＝リモデリングが進行した喘息），10：慢性気管支炎，肺気腫と喘息がない気流閉塞，11：気流閉塞と喘息がない慢性気管支炎と肺気腫合併，12：気流閉塞，慢性気管支炎と肺気腫がない喘息（いわゆる一般的な喘息）が含まれる。ただし，慢性気管支炎とは慢性的な咳や喀痰の症状がある患者を指す。
(Shapiroら⁴⁾より引用)

表5 COPD患者の特徴と治療薬の選択

筆頭著者, 掲載雑誌, 発表年度	検討方法 (研究略称)	作用あるいは効果	薬 剤
Decramer, Lancet Respir Med, 2013	ランダム化比較試験 (INVIGORATE)	52週間の増悪抑制	チオトロピウム>インダカテロール
Chong, Cochrane Database Syst Rev, 2012	メタ解析	3~12ヶ月間の増悪と入院抑制	チオトロピウム>LABAs*
Buhl, Eur Respir J, 2011	ランダム化比較試験 (INTENSITY)	12週間の呼吸困 (TDI) と QOL [†] の改善	インダカテロール>チオトロピウム
Konno, Pharmacogenet Genomics, 2011	横断的検討	β_2 受容体多型 Gly/Gly β_2 受容体多型 Arg/Arg	SABA>SAMA SAMA>SABA
Troosters, Eur Respir J, 2010	ランダム化比較試験 (UPLIFT サブ解析)	1秒量の経年低下抑制	チオトロピウム>コントロール [‡]
Anzueto, Pulm Pharmacol Ther, 2005	ランダム化比較試験	1秒量の経年低下抑制	チオトロピウム>プラセボ
Calverley, N Engl J Med, 2007	ランダム化比較試験 (TORCH)	3年間で増悪抑制と1秒量の経年低下抑制	フルチカゾン 500 μ g/サルメテロール 50 μ g 1日2回>プラセボ
Burg, BMJ, 2000	ランダム化比較試験 (ISOLDE)	年間増悪回数抑制	フルチカゾン 500 μ g 1日2回>プラセボ
Calverley, Lancet, 2009	ランダム化比較試験	有症状のCOPD患者に対して52週間で1秒量の改善と増悪抑制	ロフルミラスト [‡] 500 μ g 1日1回>プラセボ
Wedzicha, Chest, 2013	ランダム化比較試験	過去1年間増悪回数が2回以上のCOPD患者に対する増悪抑制	ロフルミラスト [‡] 500 μ g 1日1回>プラセボ
Albert, N Engl J Med, 2011	ランダム化比較試験	増悪抑制	アジスロマイシン 250mg 1日1回>プラセボ
Sethi, Respir Res, 2010	ランダム化比較試験	48週間の増悪抑制と喀痰咯出と膿性痰の減少	モキシフロキサシン 400mg 1日1回(週5日, 8週間)>プラセボ
Zheng, Lancet, 2008	ランダム化比較試験	1年間の増悪抑制	カルノシステイン 1,500mg/日>プラセボ

*LABAsは長時間作用性 β_2 刺激薬で、データにはサルメテロール (4研究)、ホルモテロール (1研究) およびインダカテロール (2研究) が含まれている。‡コントロールとは、抗コリン薬以外の長時間作用性 β_2 刺激薬、吸入ステロイド薬およびテオフィリン製剤の使用が許可されて、チオトロピウムのプラセボが上乗せされた患者が含まれる。†St George's Respiratory Questionnaireが使用されている。‡ロフルミラストは日本では承認されていない (2013年12月20日現在)。TDI: transition dyspnea index, QOL: quality of life, LABAs: long-acting β agonists, SABA: short-acting β agonist, SAMA: short-acting muscarinic antagonist.

増悪からみたフェノタイプ

症状や肺機能と独立して増悪を起こしやすいフェノタイプがある⁷⁾。過去に増悪を起こした患者は将来的にも増悪を起こしやすく、QOLが低く、併存症率が高く、予後が不良とされる。その特徴としては、気道および全身性炎症が高く、動的過膨張が強く、下気道の細菌コロニゼーションが変化しやすくウイルスへの易感染性であるとされる⁸⁾。

肺合併症および全身性併存症からみたフェノタイプ

喘息はしばしばCOPDとの鑑別を要し、両者の鑑別が困難なフェノタイプが存在する。喘息とCOPDとの合併病態であるoverlap症候群 (図2)は、高齢者に多く、人種ではアフリカン・アメリカンに多い傾向にあり、全人口の1~2%の罹患率とされる²⁾。また、COPDの10~20%がoverlap症候群とされ、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症では喫煙関連COPDより合併頻度は高いとされる⁹⁾。overlap症候群はCOPDに比較して、症状が強く、QOL

が低く、予後不良であり、厳密な管理が必要なフェノタイプといえる¹⁾²⁾。

喫煙は肺の気腫化以外に線維化にも関与する¹⁰⁾。肺の気腫化と線維化と合併している肺気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) は増悪による死亡あるいは肺癌合併など COPD に比較して予後が不良なフェノタイプといえる¹⁾。また、COPD 患者のなかには全身性炎症が強いタイプが存在し、それが多種多様な全身性併存症発症に関与すると考えられている¹⁾。しかしながら、現時点では CPFE や全身性併存症に関する管理は確立していないのが現状である。

フェノタイプ分類からみた個別化医療の可能性

現時点では、遺伝的要因、社会経済的要因、人種および性別に関する個別化治療介入は困難である。ただし、環境要因としては、発症に関与する危険因子からの回避、特に禁煙や粉じん曝露からの回避は可能な限り行い、運動および栄養管理はすべての患者に対して必須といえる。また、症状があり、増悪リスクが高い患者には長時間作用性気管支拡張薬を用いる¹⁾。その場合、肺機能の程度に限らず、患者の臨床症状を加味した管理が望まれる。

長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) と長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) の比較では、1日1回吸入型治療薬においては気管支拡張効果についてはほぼ同等とされるが¹⁾、治療介入早期に症状および QOL を改善するには LABA が優れており、将来リスクである増悪や入院を抑制する効果は LAMA のほうが優れている可能性がある (表 5)。抗コリン薬と β_2 刺激薬の有用性の違いには β 受容体の遺伝子多型が関与しているのかもしれないが、今後の臨床研究成果を待つ必要がある。現時点での判断では、臨床症状が強いフェノタイプには LABA を、増悪や入院が多いフェノタイプには LAMA を導入する選択肢がよいのかもしれない。いずれにしても、それぞれの禁忌あるいは慎重投与例を考慮する必要がある。LABA での報告は少ないが、LAMA は年間 1 秒量低下速度を抑制する効果があり、rapid decliner への有用性が期待される。逆に、sustainer への気管支拡張薬の意義については考え直す必要があるかもしれない。将来リスクを考慮した LABA や LABA/LAMA 配合薬の有用性については今後の研究成果が待たれる。

ISOLDE 研究から禁煙および低肺機能群には吸入ステロイドの有用性が期待され、TORCH 研究で% 1 秒量< 60%の患者において ICS/LABA は年間 1 秒量低下速度および増悪を抑制した (表 5)。すなわち、低肺機能で増悪を繰り返すフェノタイプには ICS 投与を考慮することになる。また、ICS は喘息を併存している overlap 症候群に適応がある。

ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬であるロフルミラスト (日本では未承認薬) は症状が強い患者には 1 秒量の改善と増悪抑制効果があり、さらに増悪を起こしやすいフェノタイプに有用とされる (表 5)。また、喀痰が多いフェノタイプには喀痰調整薬 [L-カルボシステイン (L-carbo-cysteine)] および抗菌薬であるモキシフロキサシン (moxifloxacin) やアジスロマイシン (azithromycin) が増悪抑制に効果が期待される (表 5)。喀痰が多い、増悪を繰り返すあるいは下気道の細菌コロニゼーションなどを保有するような、抗菌薬の予防投与が有効であるフェノタイプが存在するのかもしれないが⁸⁾、抗菌薬耐性菌の出現リスクを考慮すると安易な選択は避けるべきであろう。

おわりに

COPD は、遷延化する気道炎症や酸化ストレスに伴い肺の気腫化と気道の線維化による肺の器質的变化をきたす疾患である。現時点では、我々は器質的变化に対抗する術をもち合わせていない。また、COPD の炎症を効率よく制御できるに至っていない。つまり、いまだ COPD に対する根治療法はない。COPD のフェノタイプ分類に基づいた研究は、しばしば難治性や治療抵抗性の重症患者で着目される。たしかに臨床の現場においてこれらの患者の治療を重視することは大切であるが、裏を返すと、コントロールが可能なフェノタイプがみえてくる。我々は COPD を気流閉塞の単一面からみるのではなく、多面的な疾患としてとらえ、治療介入によって改善できるフェノタイプを見きわめることで、個々の患者の特徴に合わせて、少しでも管理目標を達成できるようにより良い治療の組み合わせを選択する必要がある。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

引用文献

- 1) 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.
- 2) Carolan BJ, et al. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 627-34.
- 3) Zhou JJ, et al. Heritability of chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 941-7.
- 4) Shapiro SD, et al. Chronic bronchitis and emphysema. In: Mason RJ, et al, ed. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc. 2005; 1115-67.
- 5) Nishimura M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 44-52.
- 6) Drummond MB, et al. Spirometric predictors of lung function decline and mortality in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1301-6.
- 7) Hurst JR, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
- 8) Wedzicha JA, et al. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2013; 11: 181.
- 9) Piras B, et al. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2013; 42: 54-64.
- 10) Washko GR, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011; 364: 897-906.

Abstract

Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and potentialities of order-made medical managements

Tomotaka Kawayama, Takashi Kinoshita, Kazuko Matsunaga, Akira Sakamoto and Tomoaki Hoshino
Division of Respiriology, Neurology, and Rheumatology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

The term phenotypes in chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) is defined as "the groups with several obviously different clinical conditions and prognoses between individuals with COPD despite a definitive diagnosis of COPD in accordance with the same criteria." COPD is recognized not only as a respiratory disease, but also as a syndrome with systemic and heterogeneous diseases. We have recently begun to recognize that numerous respiratory medicines, such as long-acting bronchodilator and anti-inflammatory drugs, are contributing to the prevention and cure of COPD. Nevertheless, COPD is still an incompletely curative disease. The classifications of phenotypes will be necessary to choose the best combinations of managements in COPD.