

Topics 6

増悪に関する最新の知見

金子 猛

要旨：増悪は、患者のQOLや呼吸機能を低下させ、生命予後を悪化させるため、増悪の予防に努めることがきわめて重要となる。増悪頻度は、呼吸機能の低下とともに増加するが、増悪を予測する単一要因としては、過去の増悪歴が最も重要である。したがって、患者の増悪歴を十分に把握し、頻回の増悪歴を有する患者に対しては、より重点的に管理することが必要になる。さらに、増悪を起こしやすい患者の特徴として、咳や痰が多いフェノタイプ（病型）が知られている。また、血液中の炎症性バイオマーカーが高値であるほど増悪頻度が高いことが報告されている。したがって、増悪の予防のためには、現在の気管支拡張薬を主体とした治療に加えて、抗炎症治療を行うことが有効な治療戦略となると考えられる。

キーワード：増悪、フェノタイプ、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）、
長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）、
ホスホジエステラーゼ（PDE）4阻害薬
Exacerbation, Phenotype,
Long-acting muscarinic antagonist (LAMA),
Long-acting β_2 -agonist (LABA),
Phosphodiesterase (PDE) 4 antagonist

連絡先：金子 猛

〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町 4-57

横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学

(E-mail: takeshi@med.yokohama-cu.ac.jp)

はじめに

増悪は COPD の疾患進行に多大な影響を及ぼすため、近年大きな関心を集めている。『COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン (以下、JRS GL) 第4版』¹⁾は、COPD に対する6項目の管理目標の一つに、「増悪の予防」をあげている。これは、旧版の第3版では「増悪の予防と治療」となっていたが、第4版では「増悪の予防」に特化された。増悪は患者の QOL や呼吸機能を低下させ、生命予後を悪化させるために、安定期の長期管理では、増悪の予防に努めることが重要となる。本稿では、この増悪の予防に重点を置き、増悪を起こしやすいフェノタイプ (病型) と増悪の予防について、最新の知見をふまえ概説する。さらに、増悪時の治療に関して、GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2014 ドキュメント²⁾の変更点について触れる。

増悪の定義と疫学

JRS GL 第4版において、増悪は「息切れの増加、咳や喀痰の増加、胸部不快感・違和感の出現あるいは増強などを認め、安定期の治療の変更あるいは追加が必要となる状態をいう」と定義されている。増悪の原因として、呼吸器感染症が最も頻度が高く重要である。第4版の改訂で「胸部不快感・違和感の出現あるいは増強」の記載が増悪の定義に追加されたことは、息切れ、咳や痰の増加に先行する症状、あるいは軽度の症状変化にも着目し、増悪の診断率を高める意図があるものと考えられる。これは、増悪の約半数は、患者あるいは医師に認識されていないことが指摘されているからである^{3,4)}。この認識されていない増悪 (unreported exacerbation) は、認識された増悪 (reported exacerbation) に比べて、呼吸困難、喀痰量、痰の色調変化などの症状が同時に複数出現することが少なく、持続期間も比較的短いことが診断されにくい背景にあるとされる。しかしながら、unreported exacerbation でも、同様に QOL の低下をもたらすことが知られており、unreported exacerbation を察知して、増悪の診断率を上げることが重要になる。

2,000 例を超える COPD 患者を対象とした3年間のコホート研究である ECLIPS 試験⁵⁾では、患者1人あたり

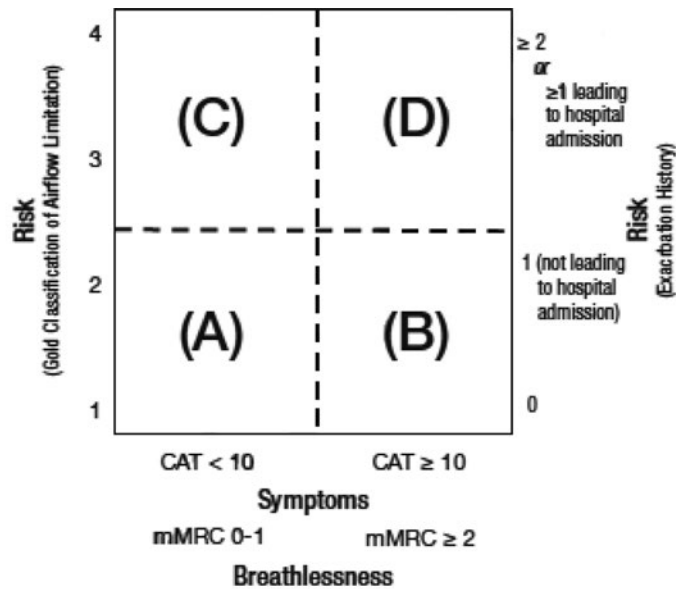
の増悪回数、および頻回の増悪 (2 回以上/年) を経験した患者と増悪のために入院となった患者の割合は、気流閉塞の病期が進むにつれて増加することが示された。

一方で、GOLD Stage II の患者の2割以上が頻回の増悪を経験しており、病期が低くても頻回の増悪を起こす患者がおり、同じ病期でも増悪回数にばらつきがあることが明らかになった。さらに、1年目に頻回の増悪を起こした患者は、2年目以降も同様の増悪を起こすリスクが高く、増悪を起こしやすいフェノタイプの存在が示唆された。そして増悪を予測する単一要因としては、過去の増悪歴が最も重要であることが明らかにされた。したがって、増悪予防を目指した管理を効率的に実践するためには、頻回の増悪歴のある患者を選定し、より重点的に管理することが重要になる。

JRS GL 第4版では、安定期の管理において、気流閉塞の病期だけではなく、増悪歴と症状の程度を加味して重症度を総合的に判断することが推奨されているが、具体的な方法は示されていない。一方、GOLD 2011 ドキュメント⁶⁾の改訂では、GOLD Stage 分類と増悪歴の2つを増悪リスクの予測のための項目として用い、自覚症状の程度 (修正 MRC グレードまたは CAT スコア) とあわせて病状の総合評価を行っており、これに基づき治療薬が推奨されている。さらに GOLD 2014 ドキュメント²⁾では、増悪歴による評価において、増悪回数に加えて増悪による入院歴を採用している (図1)。

増悪を起こしやすいフェノタイプと増悪の予防

COPD の病態は、その定義でも示されているように「炎症性疾患」である。COPD 患者では、タバコ煙などの有害物質による気道や肺の炎症反応が増強しており、慢性化している。この炎症は禁煙後も持続することが知られている⁷⁾。COPD の気道炎症には、好中球、マクロファージ、リンパ球などが関与しており、気流閉塞の程度が高度になると、これらの炎症性細胞の浸潤が著明になる⁸⁾。これまで、増悪を起こしやすい患者の特徴として、慢性の咳と痰の症状があるフェノタイプが知られている⁹⁾。さらに、血液中の炎症性バイオマーカーが高値であると増悪のリスクが高いことが報告されており¹⁰⁾、増悪の予防と病態制御のためには炎症をターゲットにした治療戦略が重要となることが示唆される。



Patient Category	Characteristics	Spirometric Classification	Exacerbations per year	CAT	mMRC
A	Low Risk, Less Symptoms	GOLD 1-2	≤1	< 10	0-1
B	Low Risk, More Symptoms	GOLD 1-2	≤1	≥ 10	≥ 2
C	High Risk, Less Symptoms	GOLD 3-4	≥ 2	< 10	0-1
D	High Risk, More Symptoms	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 10	≥ 2

図1 GOLDドキュメントにおけるCOPDの総合的評価方法。
(文献2)より引用)

現在、安定期COPDの管理における薬物療法の基本は、気管支拡張薬となっている。近年、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）と同等以上の自覚症状と呼吸機能の改善効果を有する長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）が診療の現場に登場し¹¹、LABAがLAMAと並んでCOPD治療の第一選択薬となっている¹¹。いずれも増悪に対する予防効果を有しており、LAMAがLABAより増悪の予防効果に優れていることが報告されたが¹²、新規LABAではその差が大きく縮まっている¹³。また、%1秒量が60%未満で、増悪を繰り返す症例においては、吸入ステロイド薬（ICS）の増悪に対する予防効果が認められており、ICSはLABAやLAMAに追加して用いられる²。これらの各薬剤は、COPD増悪の頻度をおおの20~30%減少することが明らかにされている¹¹。ICSとLABAの併用は、LABA単剤より増悪の予防効果に優れており¹⁴、LAMA/LABA配合剤もLAMA単剤より増悪の予防に有効であると報告されている¹⁵。しかし、

これまでの検討において、LAMA、LABAおよびICSの3剤併用（triple therapy）でも、増悪の予防効果は40%程度にとどまっている¹⁶。

COPD増悪のさらなる予防を目指した抗炎症治療薬として最も期待されるのがホスホジエステラーゼ（phosphodiesterase：PDE）4阻害薬である。PDE4は、気道の炎症性細胞や構成細胞に広く存在しており、細胞内セカンドメッセンジャーであるcyclic AMP(cAMP)を5'-AMPに分解する酵素である。PDE4阻害薬は、cAMPの分解を抑制し細胞内濃度を高めることで、気道炎症の抑制作用を発揮する。選択的PDE4阻害薬であるroflumilastは、欧米を中心に日本を除く世界各国ですでに承認・販売されており、増悪を繰り返す慢性気管支炎タイプの重症以上のCOPD治療において併用され、呼吸機能の改善と優れた増悪の予防効果を示している¹⁷。しかしながら、忍容性にやや問題があり、開発中の吸入薬など副作用を軽減した製剤の登場が待たれる。また、マクロライド系

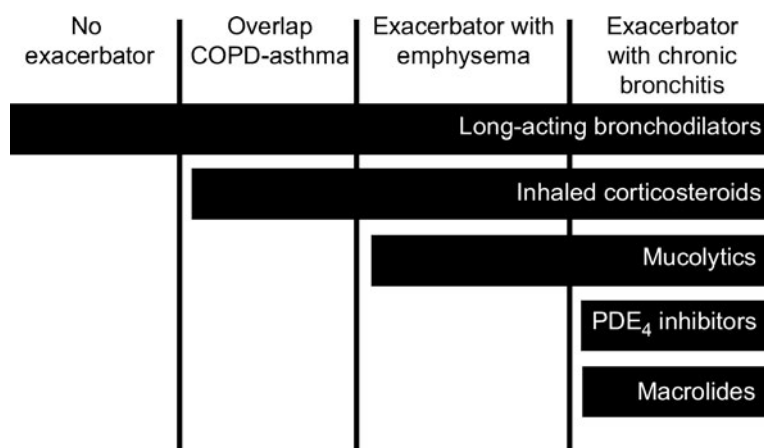


図2 スペインのCOPDガイドラインによる4つのフェノタイプに対する推奨治療薬。(Miravittlesら²⁸⁾より引用)

抗菌薬も気道炎症を抑制する効果が示されており¹⁸⁾、COPD増悪の予防効果が報告されている¹⁹⁾。その機序として好中球性気道炎症の抑制作用のほかに、喀痰減少作用、細菌病原性抑制作用、抗ウイルス作用などの関与が考えられている²⁰⁾。さらに、喀痰調整薬も痰の粘弾性の改善以外にも、抗酸化作用²¹⁾、ムチン遺伝子発現抑制作用²²⁾やウイルス感染抑制作用²³⁾などが報告されており、COPD増悪の予防効果^{24)~26)}に寄与するものと考えられる。

このような気道炎症をターゲットとした治療戦略は、すでにスペインのCOPDガイドライン²⁷⁾で採用されている。このガイドラインは、頻回の増悪歴(2回以上/年)がない患者、頻回の増悪歴がある肺気腫タイプ、頻回の増悪歴がある慢性気管支炎タイプ、そしてCOPDと喘息のオーバーラップの4つのフェノタイプにCOPDを分類している。気道炎症が最も顕著と予測される頻回の増悪歴がある慢性気管支炎タイプの患者に対しては、抗炎症薬であるPDE4阻害薬が気管支拡張薬の併用薬として推奨されている。さらにMiravittlesら²⁷⁾は、このフェノタイプに対して、PDE4阻害薬とともに、マクロライド系抗菌薬、喀痰調整薬を推奨している(図2)²⁸⁾。

増悪時の治療のトピックス (GOLD 2014 ドキュメントの変更点)

COPD増悪時のステロイド薬の全身投与により、回復期間の短縮、肺機能と低酸素血症の改善、早期再発リスクの低減、治療失敗頻度の減少、入院期間の短縮が期待できる¹⁾。この全身性ステロイド薬投与については、至適投与量・投与期間に関する十分なエビデンスがなく、一つの目安として、プレドニゾン30~40mg/日の10~14日間投与が、GOLD 2011ドキュメントとこれをふまえたJRS GL第4版で推奨されている。しかし、プレドニゾン40mg/日の5日間と14日間投与での再増悪を主要評価項目とした無作為化非劣性試験が行われ、5日間投与は14日間投与に比べ再増悪を増加させないとの結果が最近報告されたため²⁹⁾、GOLD 2014ドキュメントの推奨治療が、プレドニゾン40mg/日の5日間投与へと変更された²⁾。これに伴いエビデンスレベルもDからBに変更となった。

おわりに

COPD の安定期の重要な管理目標の一つが「増悪の予防」である。これには、頻回の増悪歴を有する患者を対象とした増悪の予防対策が重要になる。増悪の予防においては、基本治療薬である気管支拡張薬に抗炎症治療薬を併用することが新たな治療戦略となるものと考えられる。最近、COPD 患者における臨床試験で呼吸機能と自覚症状の改善が確認された p38 MAPK 阻害薬³⁰⁾も今後有効な抗炎症治療薬として選択肢の一つとなる可能性がある。そして将来的には、増悪を起こしやすい患者を新規バイオマーカーなどにより簡便に早期診断し、頻回の増悪や入院に至る前に介入を行うことで、COPD の予後が大きく改善されることを期待したい。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：金子 猛；講演料 (グラクソ・スミスクライン, ノバルティス ファーマ)。

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) GOLD 2014. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated 2014. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Feb07.pdf
- 3) Langsetmo L, et al. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 396-401.
- 4) Seemungal TA, et al. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD—a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 203-23.
- 5) Hurst JR, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
- 6) GOLD 2011. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Revised 2011. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
- 7) Cosio MG, et al. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2445-54.
- 8) Hogg JC, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
- 9) Burgel PR, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135: 975-82.
- 10) Thomsen M, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2013; 309: 2353-61.
- 11) Donohue JF, et al; INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 155-62.
- 12) Vogelmeier C, et al. POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093-103.
- 13) Decramer ML, et al; INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 524-33.
- 14) Nannini LJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD006829.
- 15) Wedzicha JA, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209.
- 16) Miravitlles M, et al. Insights into interventions in managing COPD patients: lessons from the TORCH and UPLIFT studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 185-201.

- 17) Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011; 16: 53-67.
- 18) Spagnolo P, et al. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 239-51.
- 19) Albert RK, et al; COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689-98.
- 20) Yamaya M, et al. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2012; 40: 485-94.
- 21) Brandolini L, et al. Carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-LYS) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs). *Eur Cytokine Netw* 2003; 14: 20-6.
- 22) Yasuo M, et al. L-carbocysteine reduces neutrophil elastase-induced mucin production. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 167: 214-6.
- 23) Asada M, et al. Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *Antiviral Res* 2009; 83: 191-200.
- 24) Poole PJ, et al. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1271-4.
- 25) Zheng JP, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371: 2013-8.
- 26) Malerba M, et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 27-34.
- 27) Miravittles M, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J*. 2013; 22: 117-21.
- 28) Miravittles M, et al. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013; 41: 1252-56.
- 29) Schindler C, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2223-31.
- 30) MacNee W, et al. Efficacy and safety of the oral p38 inhibitor PH-797804 in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised clinical trial. *Thorax* 2013; 68: 738-45.

Abstract

New insights into chronic obstructive pulmonary disease exacerbations

Takeshi Kaneko

Department of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic disorder whose clinical course may be punctuated by exacerbations characterized by a sudden symptom worsening beyond the expected daily variations. Exacerbations of COPD are of major importance because frequent episodes of exacerbations accelerate loss of lung function, affect the quality of life of the patients, and are associated with prognosis. It is thus important to prevent exacerbations in the management of COPD. In general, exacerbations become more frequent with increasing levels of obstructive impairment, but the single best predictor of the exacerbations is a previous history of exacerbation. The phenotypes susceptible to exacerbations, independent of degree of air-flow limitations or previous exacerbations, should be identified. COPD patients with the symptoms of persistent cough and sputum are known to be associated with frequent exacerbations. These patients are classified into the phenotype as chronic bronchitis, which has the persistence of an inflammatory process in the airways. Moreover, elevated levels of inflammatory biomarkers in patients with COPD are associated with a history of frequent exacerbations. It is suggested that the treatment targeting inflammation is very important to prevent exacerbations in COPD. Along with long-acting bronchodilators, anti-inflammatory agents, including phosphodiesterase (PDE) 4 inhibitors, macrolides, and mucolytics, are expected to prevent exacerbations. The new Spanish COPD Guideline has provided fresh insights into the management of the disease. It defines various disease phenotypes with different clinical, prognostic, and therapeutic implications. One of these phenotypes is the so-called "exacerbator," characterized by a high incidence of exacerbations (two or more moderate-severe exacerbations in the past year). For those exacerbators in the phenotype of chronic bronchitis, anti-inflammatory agents, including PDE 4 inhibitors, would be a promising strategy for preventing exacerbations.