

定期COPD, ACOにおける 吸入ステロイドの位置づけ

作成：天理よろづ相談所病院 SR1 松下 翔

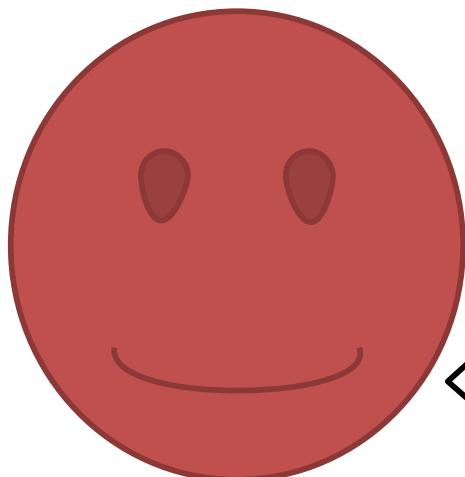
監修：天理よろづ相談所病院 総合内科 佐田 竜一 先生
天理よろづ相談所病院 呼吸器内科 稲尾 崇 先生

分野：呼吸器
テーマ：治療

症例：80歳 男性

【現病歴】 COPDに対して長時間作用性抗コリン薬 (Long Acting Muscarinic Antagonists, LAMA)・長時間作用型β刺激薬 (Long Acting β Agonists, LABA)を使用していたが、増悪による入院を繰り返した。今まで喘息の指摘はなかったが、末梢血好酸球数が7%と高値を認めた。FeNO 40 ppbと高値であった。

研修医

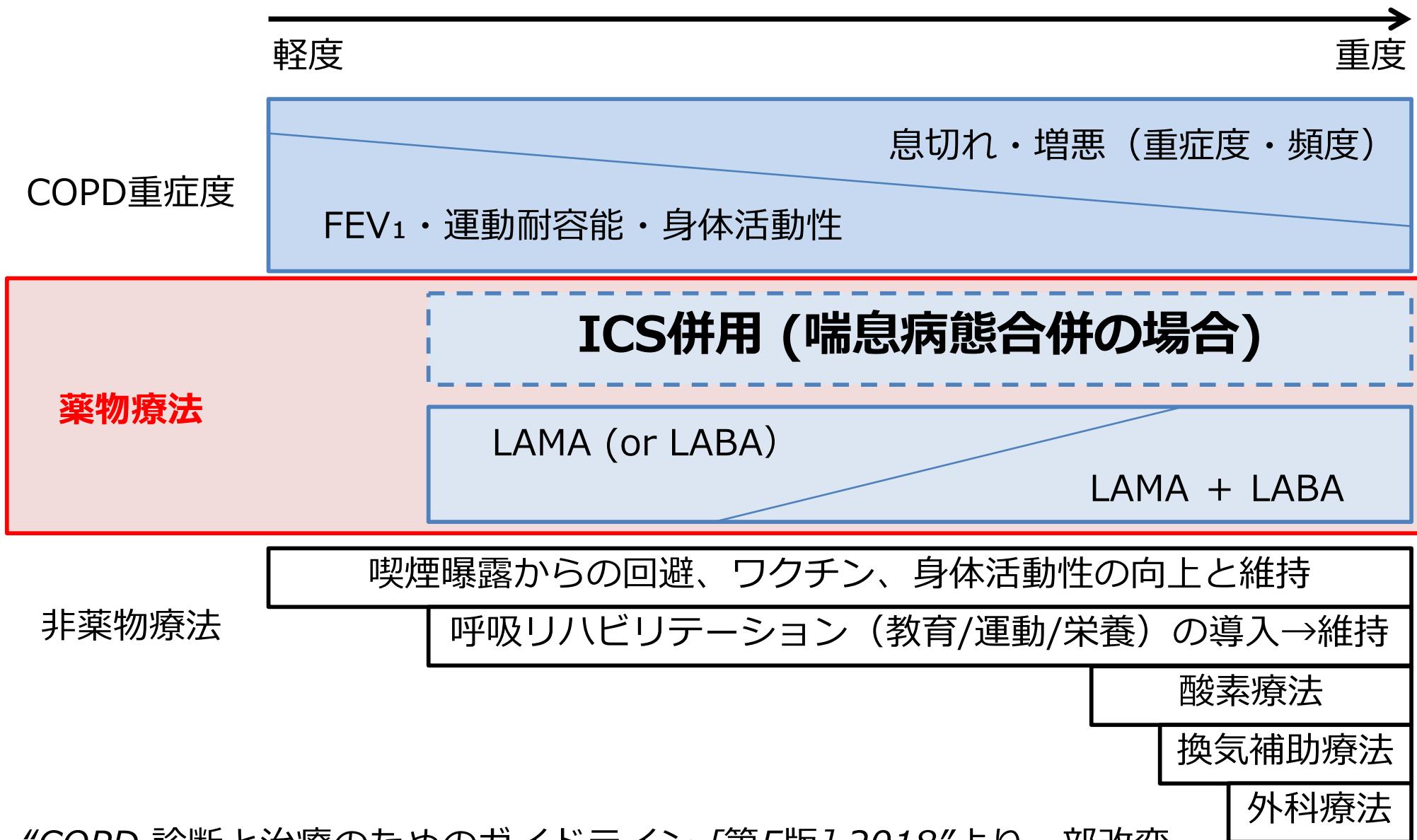


安定期COPDに対して吸入ステロイド
(Inhaled Corticosteroids, ICS)は
必要なのだろうか？

COPD (慢性閉塞性肺疾患)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などにより生ずる肺疾患であり、呼吸機能検査で気流閉塞を示す。
- 気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変がさまざまな割合で複合的に関与し起こる。
- 臨床的には徐々に進行する労作時の呼吸困難や慢性の咳・痰を示すが、これらの症状に乏しいこともある。

安定期COPDの重症度に応じた管理



研修医



喘息病態合併例では吸入ステロイド
も追加した方がよいと記載があるな。

喘息病態合併って、どういうこと？
そもそも、どんなふうに違うのかな

COPDと喘息

COPDの特徴：喫煙、40歳以降に発症、非可逆性

喘息の特徴：アレルギー、小児期に発症、可逆性

→通常は鑑別に困らないが、特に高齢者で両者の特徴を併せ持つ症例も多い。

共通点

- ・どちらも気流の閉塞を特徴とする
- ・慢性的な気道炎症が関与している
- ・増悪のエピソードを繰り返すことがある

“Dutch Hypothesis”

「同じ疾患だろう！」

vs

“British Hypothesis”

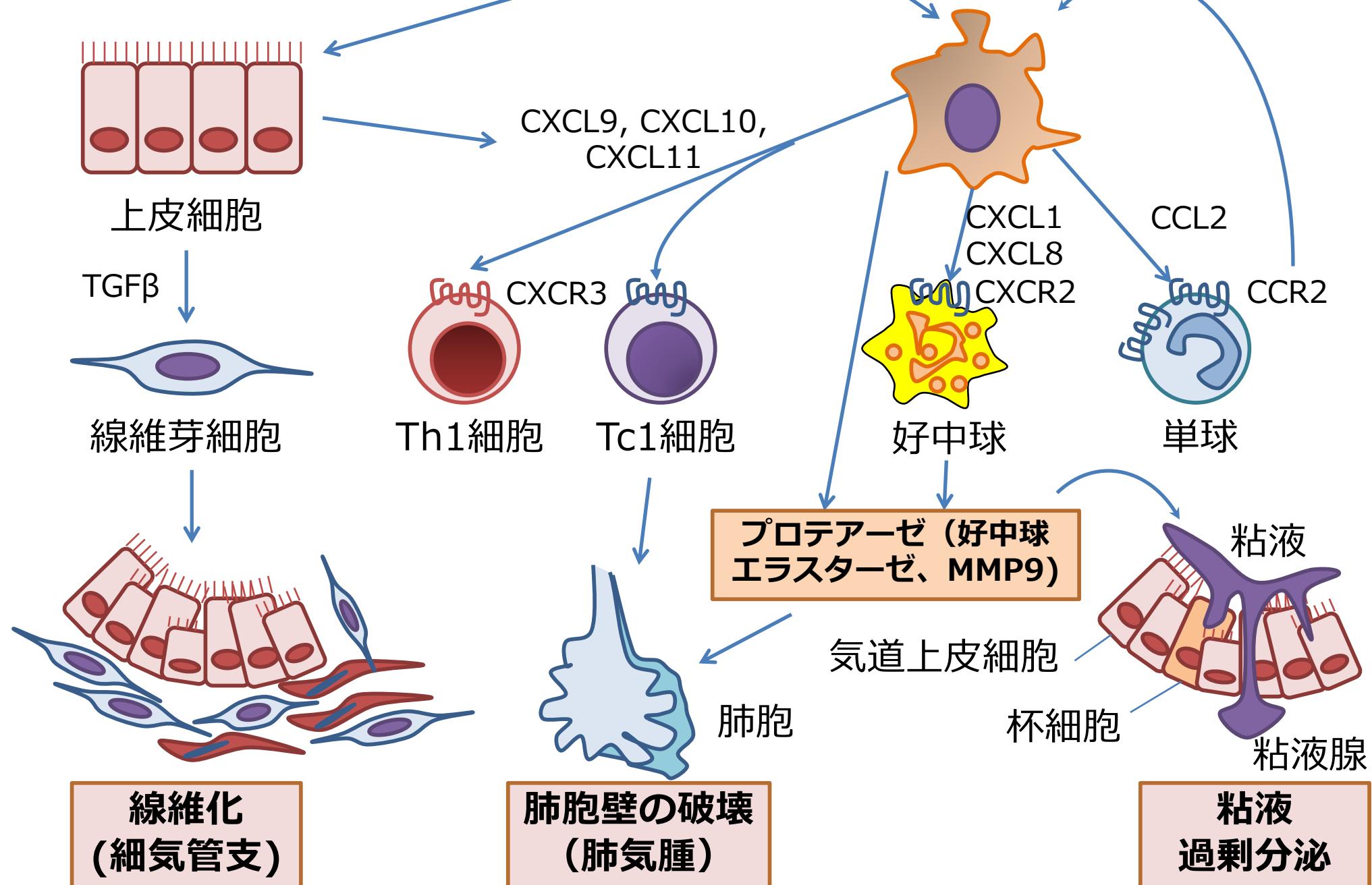
「違う疾患だろう！」

→歴史的に議論があった。

COPDの病態

喫煙
(他の暴露)

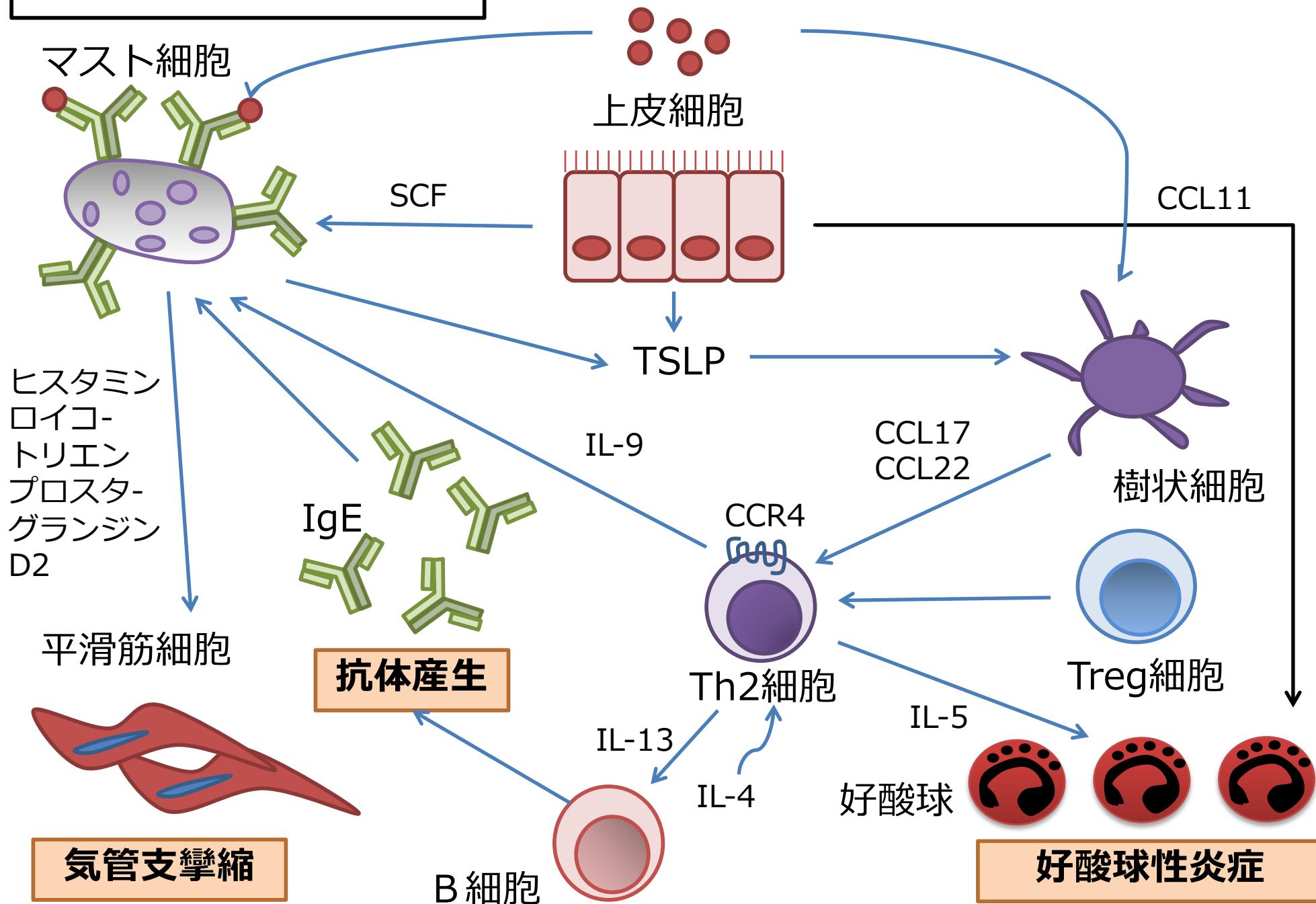
Nat Rev Immunol. 2008 Mar;
8(3):183-192



喘息の病態

吸入抗原

Nat Rev Immunol. 2008 Mar;
8(3):183-192



組織学変化の違い	喘息	COPD
炎症	+++	+++
気道平滑筋	+++	+
基底膜	++	-
線維化	+ (上皮下)	+++ (肺胞周辺)
肺胞破壊	-	+++
気管支血管	++	変化なし
マスト細胞	++	正常
樹状細胞	++	不定
好酸球	++	正常
好中球	正常	++
リンパ球	Th2タイプ	Th1, Tc1タイプ
上皮	Often shed	Pseudostratified
杯細胞	++	++

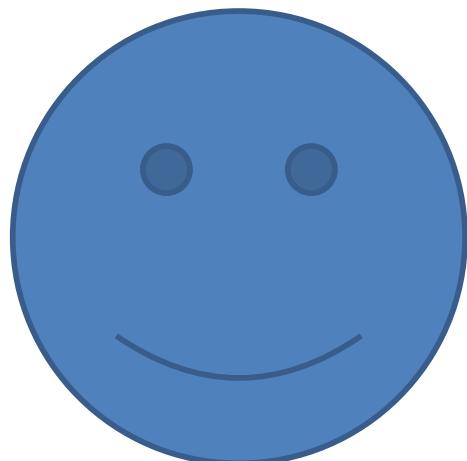
喘息は好酸球優位
COPDは好中球優位

研修医



喘息の炎症は好酸球優位
COPDの炎症は好中球優位
という、特徴があるんだね！

指導医



そう。ただ合併した病態の方も多く、
近年COPDと喘息のoverlapが
取り上げられてきているんだ。

ACO, ACOSの定義と変遷

2014年 GINA&GOLD (Global Initiative for Asthma & Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)による合同委員会

喘息とCOPD両者の特徴を示すoverlapをACOS (Asthma and COPD Overlap Syndrome)と呼称。

ところが、単一ではない多様な病態に対して
“症候群”という呼称をつけることへの批判が！！

2017年 GINA

ACO (Asthma and COPD Overlap)と呼称。

2018年 日本でのガイドライン作成。

日本呼吸器学会 喘息とCOPDのオーバーラップ 診断と治療の手引き 2018
より一部改変

ACOの診断基準

*40歳以上で、

気管支拡張薬吸入後の1秒率<70%であり、COPDの特徴と喘息の特徴を有する

基本的事項

40歳以上、慢性気流閉塞：気管支拡張薬吸入後 1秒率 (FEV1.0/FVC) < 70%

【COPDの特徴】 1、2、3の1項目	【喘息の特徴】 1、2、3の2項目あるいは 1、2、3のいずれか1項目と4 の2項目以上
1. 喫煙歴 (10 pack-years以上) あるいは同程度の大気汚染暴露 2. 胸部CTにおける気腫性変化を示す低吸収域の存在 3. 肺拡散能障害 (%DLco <80% または%DLco/VA<80%)	1. 変動性 (日内、日々、季節) あるいは発作性の呼吸器症状 (咳、痰、呼吸困難) 2. 40歳以前の喘息の既往 3. 呼気中一酸化炭素濃度 (FeNO) > 35 ppb 4. -1) 通年性アレルギー性鼻炎の合併 -2) 気道可逆性 (FEV1>12%かつ 200mlの変化) -3) 末梢血好酸球 >5% or >300μl -4) IgE高値(総IgE or *特異的IgE)

*Cxpなどで鑑別を要する疾患を否定する。

**通年性吸入抗原 (ハウスダスト、ダニ、カビ等) に対するもの。leftrightarrow季節性吸入抗原(花粉)

ACOの治療

- ・COPD治療の臨床試験では喘息の患者は除外され、逆も然り。→ACOに対する適切な治療は不定。
- ・日本のガイドラインでは下記の記載あり。
ICSが未投与であれば導入を行うと推奨あり。

新規症例

中用量ICS/LABA or
中用量ICS+LAMA

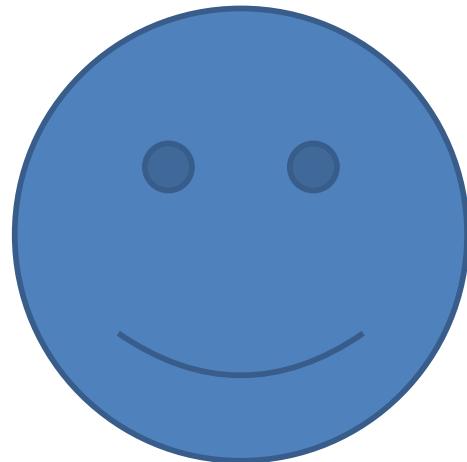
喘息患者でACOと診断

ICS/LABA+LAMA

COPD患者でACOと診断

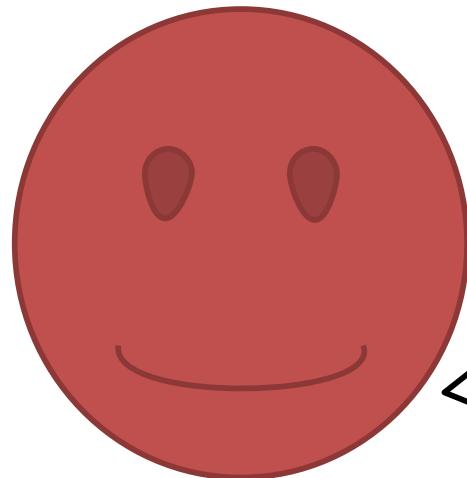
LAMA+ICS/LABA or
LAMA/LABA+ICS

指導医



ACO/ACOSの概念は今でも議論になっていて難しいね。

研修医



なるほど！でも、COPD患者全例にICSが推奨されているわけではないのはどうして？

定期COPDに対するICS-利益

- ICSの長期使用により、増悪の頻度は減少。
(平均 -0.26回 /人年, [95%CI: -0.30~-0.08])

Cochrane review 2012

"Inhaled corticoids for stable chronic obstructive pulmonary disease"

- その後3つの大規模試験でも、ICS+LABA+LAMA
はLABA+LAMAと比較して急性増悪のriskを減少
させた。

RR 0.75 (IMPACT trial, *NEJM.* 2018; 378(18): 1671-80)

RR 0.85 (TRIBUTE trial, *Lancet.* 2018; 391(10125): 1076-84)

RR 0.48 (KRONOS trial, *Lancet Respir Med.* 2018; 6(10): 747-58)

JAMA. 2019; 321(8): 786-797 "Diagnosis and Outpatient
Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease"

ICSの利益-好酸球数との関連

- 吸入ICSによる増悪抑制効果のマーカーとして末梢血好酸球数がpick upされている。
- Cut-off値は研究により異なるが、例えば2018年のメタアナリシスでは末梢血好酸球数 $\geq 300/\mu\text{l}$ の群で増悪が減少した。
(RR 0.57, [95%CI:0.48~0.68])

European Respiratory Journal. 2018 52: 1801586

定期COPDに対するICS-副作用

長期使用で、placeboと比較して頻度が増加した。

- 肺炎

(のべ5586人、OR 1.56 [95% CI: 1.30~1.86])

- 口腔カンジダ

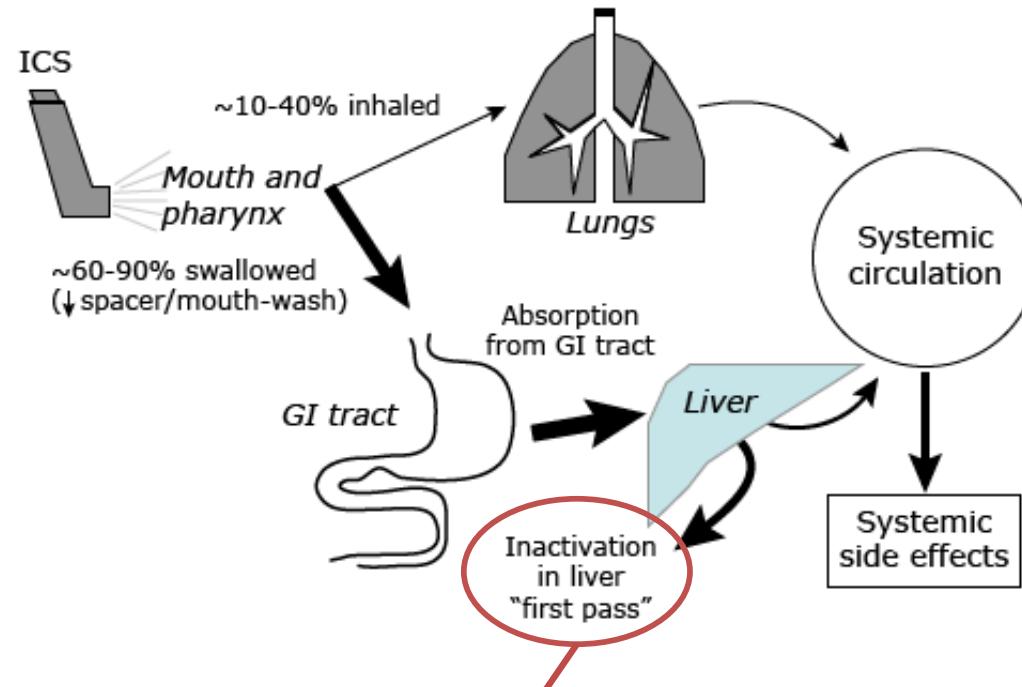
(のべ5586人、OR 2.65 [95%CI: 2.03~3.46])

- その他、嘔声、接触性皮膚炎など

Cochrane review

“Inhaled corticoids for stable chronic obstructive pulmonary disease”

ICSの副作用-全身（非感染症）



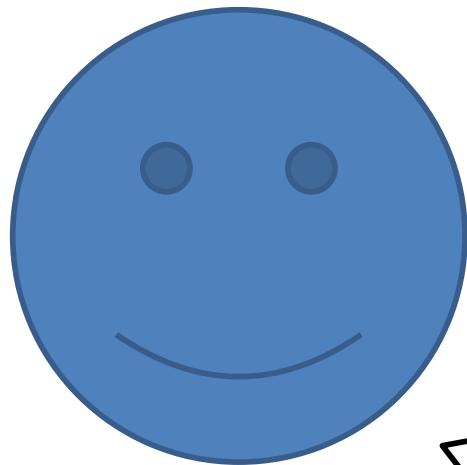
吸入ステロイドの60-90%は嚥下される。
その大部分は肝で代謝されるため、全身循環に
作用する（副作用に寄与する）部分はわずかである。
しかし、全身性の副作用も出現しうる

研修医



ICSは、特に好酸球数が多い群で
増悪を減らすかもしれないけど、
長期的な肺炎などのrisk上昇には
注意が必要なんだね！

指導医



そうだね。ICSが有効かどうか
判断する意味で、喘息合併がないか
考えることは大切なことなんだ。

症例に戻って：80歳男性

- 末梢血好酸球数の上昇(7%)、FeNO高値より、喘息の要素があると考えられた。
→ACOの診断基準を満たした。
- LABA+LAMAに加えてICSを追加したところ、増悪の頻度は減少した。
- その後口腔カンジダを発症したが、口腔ケア指導の徹底により再発を認めていない。現在もICSを継続している。

安定期COPDに対するICS

- ・ 喘息の要素がある場合は、ICSを追加する。
- ・ ICSはCOPD増悪の頻度を減少させる。
特に末梢血好酸球数が上昇している群で効果が期待される。
- ・ 一方、長期的なICS使用で肺炎のリスクが上昇するため、適応を個別に検討すべきである。

参考文献

- Up to Date “Role of inhaled glucocorticoid therapy in stable COPD”
- Up to Date “Major side effects of inhaled glucocorticoids”
- Cochrane review “Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease”
- Cochrane review “Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease”
- COPD診断と治療のためのガイドライン 第5版 2018
- 喘息とCOPDのオーバーラップ (ACO) 診断と治療の手引き 2018
- *Nature immunology*. March 2008; vol 8: 183-192 “Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease”
- *JAMA*. 2019; 321(8): 786-797 “Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease”