

COPD診療の 現状と課題を考える

—COPD患者の身体活動性・QOL向上に
果たす人参養栄湯の役割—

昭和大学病院 病院長／
昭和大学医学部内科学講座（呼吸器・
アレルギー内科学部門） 主任教授
相良 博典 先生

福島県立医科大学
医学部呼吸器内科学講座 主任教授
柴田 陽光 先生

慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease：COPD）は、世界的に主要な死亡原因の一つであり、本邦においても患者数は500万人を大きく超えると推計されている。近年のCOPD治療薬の開発には目覚ましいものがあり、疾患の良好なコントロールも可能となってきたが、一方で未診断・未治療の状態で放置されている潜在患者が多いことや、さまざまな併存症を抱える患者の高齢化が進んでいる現在、適切な診断と最善な治療の選択が重要な課題となっている。

そこで、COPDの現状と今後の課題について、『COPD診断と治療のためのガイドライン2022 [第6版]』の改定の責任者である福島県立医科大学の柴田陽光先生と、本領域の第一人者であり、COPDに合併するフレイル対策における人参養栄湯の可能性を検討されている昭和大学の相良博典先生にご討論いただいた。

I COPDの診断と治療における 現状の問題点

疫学調査結果に見るCOPDの問題点

相良 COPDは新たな薬剤の開発によって近年、大きく進歩していますが、その一方で多くの問題が指摘されています。

そこで、『COPD診断と治療のためのガイドライン2022 [第6版]』¹⁾（以下、ガイドライン）の作成委員会委員長を務められた柴田陽光先生とともに、COPDの診断と治療における現状および将来の課題、そして患者さんの健康寿命延長のために不可欠ともいえるフレイル対策などについて、幅広く考えたいと思います。

柴田 相良先生がご指摘のように、COPDの診断・治療には大きな問題が山積しています。その一つに潜在患者さんの多さが挙げられます。わが国のCOPDに関する代表的な疫学研究であるNippon COPD Epidemiology study（NICE study）²⁾の結果から、日本人のCOPD有病率は8.6%であり、患者数は530万人以上であると見積もられています。しかし、COPDの診断・治療を受けている方はわずか20万人程度ですから、非常に多くの患者さんが未診断・未治療の状態で放置されていることになります。その方々の多くは現在も喫煙を続けていますから、COPDがより進展しているであろうことは容易に想像できます。

相良 柴田先生は山形県で疫学調査を実施されていますが、同様の傾向はありましたか。

COPD診療の現状と課題を考える — COPD患者の身体活動性・QOL向上に果たす人參養栄湯の役割 —



柴田 陽光 先生

1991年 山形大学医学部 卒業
 1995年 山形大学大学院医学研究科 修了
 1999年 シンシナティ子供病院医学センター
 Research Fellow
 2001年 山形大学医学部附属病院 助教
 2006年 山形大学医学部附属病院 講師
 2010年 山形大学医学部附属病院 病院教授兼任
 2017年 福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座
 主任教授

柴田 山形大学では21世紀COEプログラム「地域特性を生かした分子疫学研究」の一環として、山形県高島町の一一般住民を対象に2004年から2006年にかけて自治体主催の基本健診の際にスパイロメトリーを施行するという形で疫学研究を行いました。その結果、40歳以上の2,917人中10.6%に気流閉塞が指摘されました。さらに、その割合は年代が上がるほど高く、70歳以上の男性の1/4が有症者という結果でした(図1)³⁾。

COPDを早期に適切に診断することが重要

相良 つまり、問題の根底には診断の遅れがあるということですね。COPDの診断にはスパイロメトリーが必須ですが、呼吸器の非専門医の先生方にとってはハードルが高いように思います。また、患者さんも喫煙を始めてから発症までに20～30年を要するため呼吸機能は徐々に低下してくるため、たとえ息切れなどの症状が現れても“それは年のせい”と見過ごされていることが多く、それが受診の機会を逸する要因になっています。一般健診にスパイロメトリーを組み入れて、より診断効率を向上させることも必要だと思います。

柴田 おっしゃるとおりであり、それが理想です。ただ、

肺がん検診など自治体の事業に携わった経験から、実際にスパイロメトリーを導入することは予算や人的な問題があるため容易ではないことが想像できます。

相良 COPDは増悪というイベントを起こしますが、それが受診のきっかけとなり、診断につながりませんか。

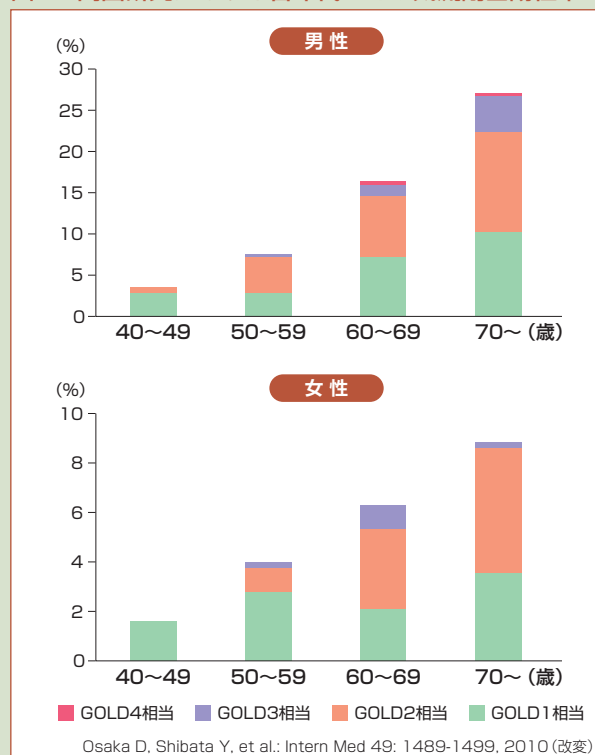
柴田 増悪時の症状は軽度なこともあり、それが受診のきっかけになるとは限りませんし、たとえ医療機関を受診されても気道感染や気管支炎として扱われているケースが多いように思います。むしろ、COPD-Q⁴⁾やCOPD-PS⁵⁾などのCOPDをスクリーニングする質問票を活用し、COPDが疑われるようなら医療機関で精査していただくというような働きかけのほうが、より現実的ではないかと思います。

相良 高島研究では、治療介入をされた気流閉塞の有症者はいましたか。

柴田 健診の結果はご本人にお戻ししましたが、その後のフォローはできていません。高島町の公立病院の呼吸器内科医に研究期間中の受診動向を確認しましたが、健診の結果を受けて受診された方はそれ程多くなかったようです。

相良 たとえCOPDと診断されても治療にまではなかなか結び付かない、それが現状だということですね。

図1 高島研究における各年代ごとの気流閉塞陽性率



COPD患者はさまざまな併存症を抱えている

相良 COPDの死亡者数は現在も約18,000人/年で、高止まりの状態が続いています⁶⁾。

柴田 COPDによる死亡率は確かに高く、死亡者数も減少していませんが、死亡者の年代別の割合を見ると高齢者の割合が増加していることは高畠研究でも明らかでした^{3, 7)}。つまり、COPD患者さんは比較的長寿なのですが、それが逆に多くの問題を生む背景にもなっています。多くのCOPD患者さんは症状を抱えたままなので健康関連QOLは低下した状態が続きますし、高齢化は種々の併存症の発症にもつながっています。

相良 COPDは病気の宝庫と言われるくらい、患者さんは多くの併存症を抱えています。

柴田 COPDはさまざまな疾患を併存することが報告されています¹⁾、中でも肺がんと心血管疾患は特に生命予後に対するインパクトが強いことが知られています。高畠研究では呼吸機能検査が施行された対象者を2010年まで平均7年間追跡し、亡くなられた127人については高畠町が発行する死亡小票をもとに死亡解析を行いました。その結果、1秒量の低下は総死亡、心血管死に有意に直結しており、呼吸機能の低下は一般住民の心血管病の予後に強いインパクトを及ぼしていることが確認されました(図2)⁸⁾。

COPDの認知度は高くない

相良 世界的にはCOPDは死亡原因の第3位で関心度も高いですが⁹⁾、わが国ではCOPDの認知度の低さも大きな問題となっています。

柴田 認知度向上のために多くの自治体では専門医の先生と協力して様々な取り組みが行われています。しかし、実際の認知度はわずか28%です¹⁾。ただ、必ずしもCOPDという病名で認知していただかなくても、肺気腫や慢性気管支炎と捉えていただくことでも良いのかもしれない。

相良 確かに肺気腫だとご存じの方はいらっしゃる。

図2 高畠研究における1秒量が死因に及ぼすインパクト

死因	HR	95% CI	p値
総死亡	0.89	0.82~0.98	0.019
心血管病死	0.72	0.61~0.86	0.0002

FEV1 %predictedが10%増加することのハザード比を提示。
年齢、性別、喫煙量、血圧、肝機能、腎機能、血糖値、脂質値で補正済み。
HR: ハザード比、CI: 信頼限界。

Shibata Y, et al.: PLoS One.8: e83725, 2013 (作図)



相良 博典 先生

1987年 獨協医科大学 医学部 卒業
1992年 順天堂大学 免疫学講座
1993年 獨協医科大学大学院 医学博士課程 修了
1995年 英国サザンプトン大学 免疫薬理部門留学
2001年 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科 講師
2007年 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科 准教授
2009年 獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 主任教授
2013年 昭和大学 呼吸器・アレルギー内科 主任教授
2016年 昭和大学病院 呼吸器センター長 兼任
2017年 昭和大学 内科学講座 講座主任、副院長 兼任
2020年 昭和大学病院 病院長 兼任

柴田 呼吸器内科医にとってはCOPDという病名を知っていただきたいという想いはありますが、患者さんにとってはそれほど大きな問題ではないのかもしれない。

COPDに対してどの段階から治療介入をするか

相良 もう一つの問題として、COPDのどの段階から治療介入をすべきか、たとえば軽症から治療介入すべきかなど、いろいろな考え方があると思います。

柴田 呼吸機能がさほど悪くはない、たとえば対標準1秒量(FEV1 %predicted)が80%以上で症状は軽く、CAT(COPD assessment test)スコアが5点未満のような方であれば、気流閉塞は弱くかつ症状も乏しいということになりますので、私はまずは禁煙をしていただきます。禁煙は治療の意味合いもあり、禁煙によって以後の呼吸機能の低下を抑えられる可能性が高いからです。

逆に、CATスコアが5点を超えたり、1秒率が80%未満と呼吸機能が低下している方であれば薬物による治療介入を強く推奨します。そのような方は増悪のイベント時に受けるダメージは大きいですし、増悪を起こす頻度・リスクが高まるからです。

COPD診療の現状と課題を考える — COPD患者の身体活動性・QOL向上に果たす人参養栄湯の役割 —

Ⅱ ガイドラインの改定とそのポイント

ガイドライン【第6版】の主な改定点

相良 柴田先生のご尽力によってガイドライン【第6版】が発行されました。第5版からの改定点は多くあると思いますが、特にポイントとなる部分について解説をお願いします。

柴田 ガイドラインの主な改定のポイントは図3に示すとおりです¹⁾。

特に重要なポイントの一つに、『管理目標』の更新があります。「疾患進行の抑制および健康寿命の延長」とすることで、単に寿命の延長だけでなく、健康寿命を延長することが大切であることを示しています(図4)。

治療に関しては、「安定期管理アルゴリズム」を更新しており、実臨床に即して喘息病態非合併例と合併例に分けて記載しています。さらに、治療に関するClinical Question (CQ)を作成し、各CQに対してシステマティックレビュー

と推奨決定会議を行い、エビデンスと推奨の程度を明確に理解できるようにしました。

その他、先ほども話題となりました併存症については「貧血」を追加したことや、「プライマリケア医と呼吸器専門医の役割の明確化」についても詳述しています。

相良 「新興感染症流行とCOPD」の項目が追加されていますが、たとえば、COPD患者さんがCovid-19に感染したときに、「早く病院に行きなさい」と言うのか、「じっとしていなさい」と言うのか、その点についてはいかがですか。

柴田 COPDの患者さんで大切なことはワクチン接種歴の確認です。ワクチンを3~4回しっかりと接種している方はあまり重症化していない印象があるので、たとえ感染しても大慌てで受診していただく必要はないと思います。ただし、併存症を多く合併している方や、発熱が続いたり呼吸困難感が普段よりも悪いといったときには早めに受診していただくように指導することが必要だと思います。

相良 リスクがいくつも重なってしまうと、かなり増悪するケースがあるので、そこが一つのポイントですね。

図3 ガイドライン【第6版】改訂の主要ポイント

- ① 全身併存症の追加：貧血
- ② 診断の契機の記載の具体化
- ③ 併存症・合併症の初期診断時の評価
- ④ 身体活動性の項目の追加
- ⑤ 検査項目の追加：強制オシレーション法、栄養評価
- ⑥ 管理目標の更新：疾患進行の抑制および健康寿命の延長
- ⑦ 安定期管理アルゴリズムの更新；喘息病態非合併例と合併例に分けて記載
- ⑧ 吸入指導の項目の追加
- ⑨ プライマリケア医、呼吸器専門医の役割の明確化
- ⑩ Clinical Questionの章の追加
- ⑪ 健康日本21とCOPD：COPD認知度の推移状況を記載
- ⑫ α 1-アンチトリプシン欠乏症補完療法の記載
- ⑬ 新興感染症流行とCOPD：作業診断と管理手順を記載

COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン2022【第6版】（作図）

非薬物療法（栄養補給療法、呼吸リハビリテーション）

相良 COPDの薬物療法に関しては「安定期管理アルゴリズム」が更新され、より実臨床に即した記載となっています。COPDの患者さんは痩せ型が多いですが、そのような患者さんの栄養をどのように管理していくのか、さらにはフレイル・サルコペニアの問題を考えると、非薬物療法も含めてさらに踏み込んだ治療に取り組んでいくことも必要だと思います。

柴田 ご指摘のように、COPDの患者さんにおける栄養管理、さらにはフレイルへの介入は非常に大切です。COPDの患者さんがフレイルに陥ってしまうと、元の状態に戻すことは難しいですから、栄養管理や呼吸リハビリテーションを積極的に行うことも大切だと思います。

ガイドラインでは、Clinical Questionで「運動療法を含む呼吸リハビリテーションプログラム(CQ12)」と「栄養補給療法」(CQ13)に関してレビューをしています(図5)¹⁾。

相良 呼吸リハビリテーションは非常に重要ですが、重症度に応じた適切なプログラムを選択しないと、かえって逆効果になるケースもありますね。

柴田 患者さんのコンディションに応じて、どの程度の負荷をかけるのかを考慮することが非常に大切です。

相良 ありがとうございます。今般の改定で非常にわかりやすく、内容もより充実したという印象を持ちました。

図4 ガイドライン【第6版】改訂の主要ポイント
—COPDの管理目標—

【第5版】

- I. 現状の改善
- ① 症状およびQOLの改善
 - ② 運動耐容能と身体活動性の向上および維持
- II. 将来のリスクの低減
- ③ 増悪の予防
 - ④ 全身併存症および肺合併症の予防・診断・治療

【第6版】

- I. 現状の改善*
- ① 症状およびQOLの改善
 - ② 運動耐容能と身体活動性の向上および維持
- II. 将来のリスクの低減*
- ① 増悪の予防
 - ② 疾患進行の抑制および健康寿命の延長

*：現状および将来リスクに影響を及ぼす全身併存症および肺合併症の診断・評価・治療と発症の抑制も並行する。

COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン2018【第5版】
COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン2022【第6版】（作図）

図5 Clinical question
—栄養補給療法、呼吸リハビリテーション—

CQ12 安定期COPDに対して、運動療法を含む呼吸リハビリテーションプログラムを推奨するか？

CQ12の推奨 安定期COPDに対して、運動療法を含む呼吸リハビリテーションプログラムを行うことを強く推奨する。

エビデンスの確実性 ④ 強い

CQ13 安定期COPDに対して、栄養補給療法を推奨するか？

CQ13の推奨 安定期COPDに対して、栄養補給療法を弱く推奨する。

エビデンスの確実性 ⑤ とても弱い

COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン2022 [第6版]（作図）

III COPD患者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性

相良 柴田先生にご指摘いただいたように、COPDの患者さんの高齢化は新たな問題につながっています。その一つにフレイルがあります。たとえば、食欲不振に対してどのような治療法があるかを考えたとき、西洋薬だけでは限界を感じる場合があります。

われわれは現在、COPD患者さんのフレイルに対する漢方薬を用いた取り組みを進めています。そのきっかけとなった症例は76歳の男性で重喫煙者です。あらゆる治療でも効果がなかったため、クラシエ人參養栄湯を使ってみたところ、24週間の投与で劇的な効果が得られました（図6）^{10）}。

さらに、人參養栄湯の効果を客観的に評価する必要があると考えて、前向きランダム化比較試験を行いました。対象は当科外来に通院中のフレイル・プレフレイル状態のCOPD患者さんです。クラシエ人參養栄湯を24週間投与した人參養栄湯群（31例）と従来治療を継続した対照群（31例）の2群での比較検討を行いました^{11）}。

その結果、主要評価項目の基本チェックリスト（KCL）スコアについては、人參養栄湯群で改善傾向がみられました（図7）。また、副次評価項目ではCATスコアと食欲を評価するSNAQ（Simplified Nutritional Appetite Questionnaire）スコアは両群間で有意差があり（図8：次頁参照）、HADSスコア（不安、抑うつ）に関しても同様の結果でした。実際に人參養栄湯を服用していただいた方では、痩せ型の患者さんがどんどんとお元気になる姿が何人にもみられ、人參養栄湯が奏効する“super-responder”が存在するという印象を持ちました。人參養栄湯はフレイルに陥っている患者さんに使用すべき薬剤であり、COPD患者さんのQOL向上に有用であると考えています。

図6 COPDのフレイルに対する人參養栄湯の効果
—症例提示—

症例：76歳 男性

【現病歴】 1日40本のタバコを55年間喫煙し、69歳でCOPDと診断された。72歳で在宅酸素療法が導入され、すでに吸入抗コリン薬、吸入 β_2 刺激薬、吸入ステロイド薬、カルボシステイン、アムブロキシソール、テオフィリンなどによる治療を行っていたが、経時的に心身の衰弱が進行していた。

身体的脆弱性に対し、教育入院させ運動リハビリテーション・呼吸リハビリテーション、精神的脆弱性に対しては、教育入院中に精神科の診療にて、抗不安薬の処方開始されたが、効果は得られなかった。

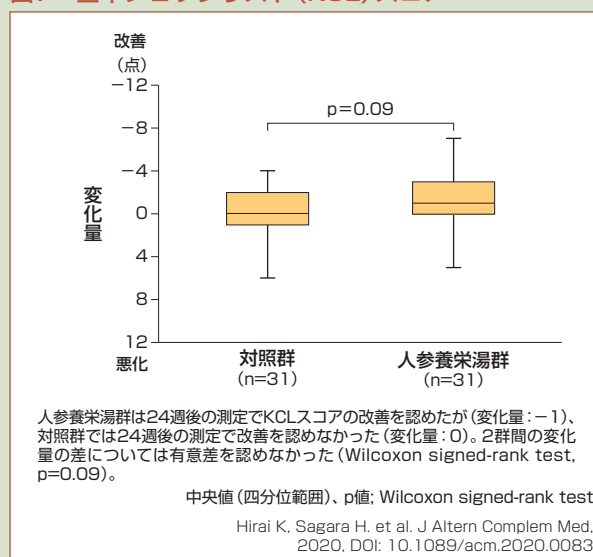
【治療】 クラシエ人參養栄湯エキス細粒（7.5g/日）を24週間処方した。

【治療経過】

項目	投与開始前	投与24週後
体重(kg)	46.5	54.5
筋肉量(kg)	32.1	38.3
体脂肪率(%)	26.3	25.3
基本チェックリスト(スコア)	15	6
CAT(スコア)	26	12
HADS(不安)(スコア)	13	5
HADS(抑うつ)	15	5

Hirai K, Sagara H, et al.: Front Nutr. 2018 Sep 4;5:71.
doi: 10.3389/fnut.2018.00071. eCollection 2018. (作図)

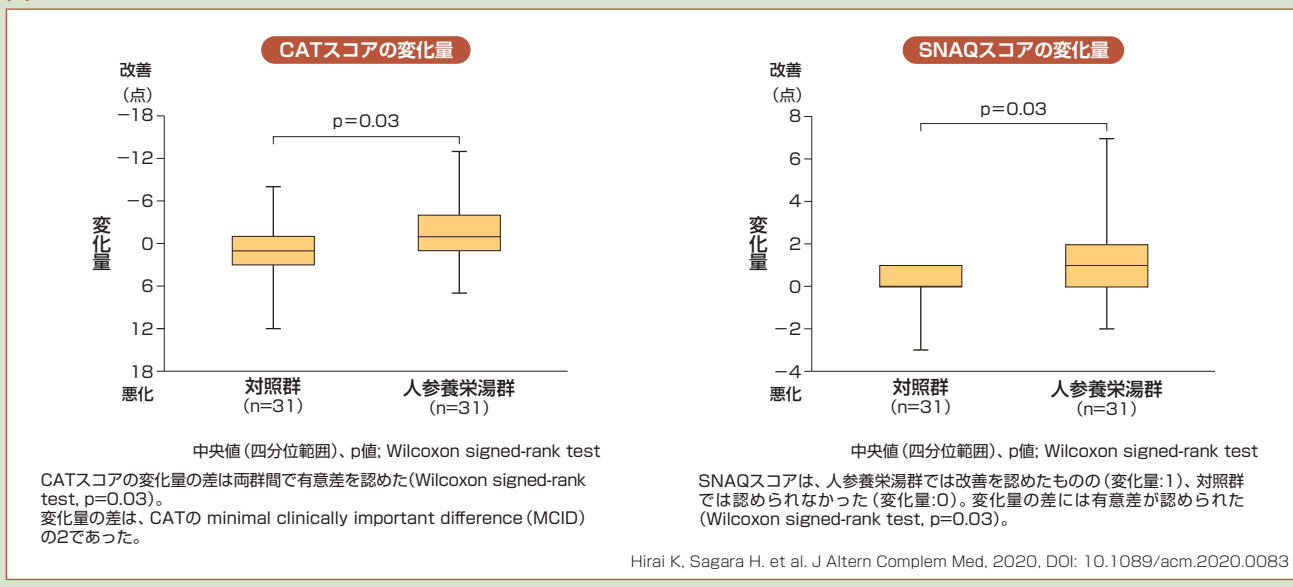
図7 基本チェックリスト(KCL)スコア



柴田 私は先生の報告を拝見するまで漢方薬の使用経験はほとんどなかったのですが、現在はフレイルの要素が強い患者さんを中心に人參養栄湯を処方しており、その効果を実感する症例を経験しています。たとえば、フレイル状態の女性患者さんに人參養栄湯の投与を開始したところ、食欲が増したということで喜んで服用を続けておられます。ただし、患者さんによって飲めないという方もいらっしゃるの、どのような患者さんが、先生がおっしゃる“super-responder”なのかということに非常に興味があります。

COPD診療の現状と課題を考える — COPD患者の身体活動性・QOL向上に果たす人參養栄湯の役割 —

図8 CATスコア・SNAQスコア



IV COPD診療のこれから

相良 冒頭にも触れましたように、COPDの早期診断が非常に重要であることから、非専門の先生方との連携を積極的に進めていく必要があると思います。

柴田 医療連携については、ガイドラインに「COPDの病診連携」の項目を設けており、プライマリケア医と呼吸器専門医の役割を明確化しています。COPDの早期診断については作業診断と管理の手順も作成しましたが、とにかく作業診断でも構わないのでまずは実施していただくことが重要であり、COPDが疑われるようなら是非、精査目的に呼吸器専門医にご紹介いただきたいと思います。

相良 先生は医療連携の取り組みをしていらっしゃいますか。

柴田 私は、手始めに“病薬連携”を進めています。非専門の先生の中には吸入療法に慣れていないという方も多いと思いますので、まずは薬剤師の先生に吸入療法をしっかりご理解いただくことで、COPD治療のすそ野を広げる試みを行っています。

相良 薬剤師の先生からいただく情報も非常に重要です。処方した吸入薬が実はたくさん余っているというケースもかなりありますから、服薬アドヒアランスの向上を図ることも含めて、病薬連携も大いに意味があると思います。

柴田 ガイドラインにもありますように、専門医の先生方には病診連携にも積極的に取り組んでいただくことで、COPDの抱える問題点が少しでも解決されることが望まれます。

相良 柴田先生のお話から、COPDの診断・治療の問題点と今後の課題がより浮き彫りにされたものと思います。

【参考文献】

- 1) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第6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2022 [第6版], メディカルレビュー社
- 2) Fukuchi Y, et al.: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 9: 458-465, 2004
- 3) Osaka D, Shibata Y, et al.: Relationship between habit of cigarette smoking and airflow limitation in healthy Japanese individuals: the Takahata study. *Intern Med* 49: 1489-99, 2010
- 4) Samukawa T, et al.: Development of a self-scored persistent airflow obstruction screening questionnaire in a general Japanese population: the Hisayama study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12: 1469-1481, 2017
- 5) Martinez FJ.: Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS). *COPD* 5: 85-95, 2008
- 6) 厚生労働省 人口動態統計 2020年
- 7) 柴田陽光: COPDの疫学的動向と医療経済的インパクト. *Medical Practice* 35: 1199-1204, 2018
- 8) Shibata Y, et al.: A lower level of forced expiratory volume in 1 second is a risk factor for all-cause and cardiovascular mortality in a Japanese population: the Takahata study. *PLoS One* 8: e83725, 2013
- 9) WHO: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 1DEC 2017. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
- 10) Hirai K, Sagara H, et al.: Improvement in Frailty in a Patient With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease After Ninjin' yoeito Therapy: A Case Report. *Front Nutr*. 2018 Sep 4;5:71. doi: 10.3389/fnut.2018.00071. eCollection 2018.
- 11) Hirai K, Sagara H, et al.: Usefulness of Ninjin' yoeito for chronic obstructive pulmonary disease patients with frailty. *J Altern Complement Med*. 2020 Jun 17. doi: 10.1089/acm.2020.0083.

取材: 株式会社メディカルパブリッシャー 編集部
写真: 中島 弘人