



2013年12月25日放送

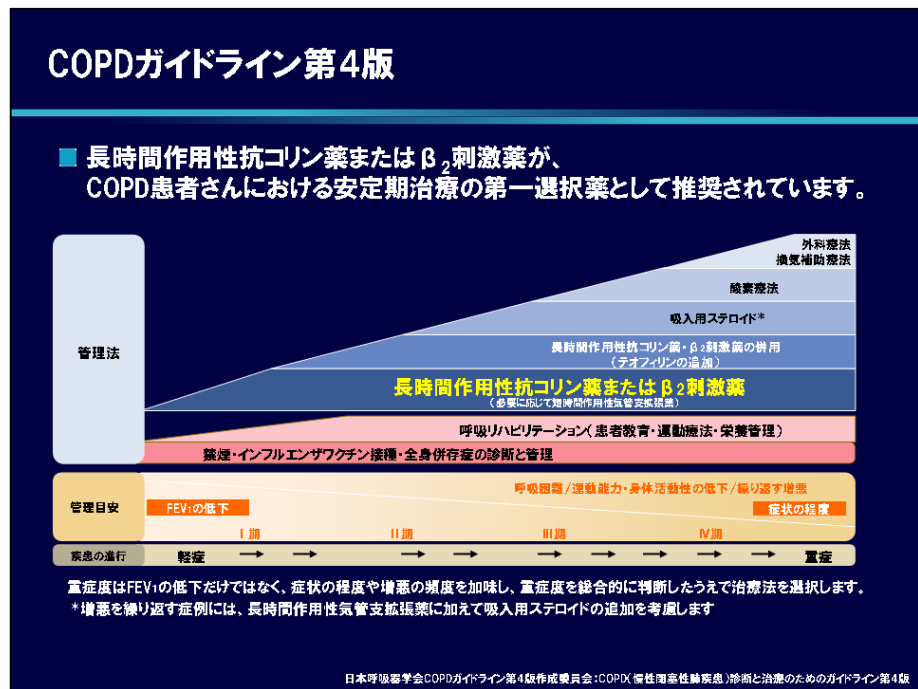
「COPDの増悪と感染症」

慶応義塾大学 呼吸器内科教授
別役 智子

COPDとは

COPD は従来、慢性気管支炎、肺気腫と呼ばれていた疾患です。慢性気管支炎、肺気腫を含む COPD は、タバコによる気道や肺胞の炎症で生じ、肺の働きが低下します。COPD になると正常な呼吸が困難になり、せき、たん、息切れなどの症状がみられるようになります。2001 年の国際ガイドライン (GOLD) および日本呼吸器学会の診療ガイドラインにこれらのことが明記され、日本および国際的な学会レベルでも本疾患概念は公式のものとなっています。元々、呼吸機能検査の分類上の呼称から、肺気腫、慢性気管支炎とも閉塞性肺疾患に分類されていた通り、COPD は閉塞性肺疾患に分類されます。

WHO の試算では、2005 年に世界中で年間 300 万人が COPD により命を落とし、死亡原因の第 4 位を占めていますが、今後 10 年間でさらに 30% 増加すると予測しています。日本では厚生労働省の統計によ



ると、2005年に14,416人(全死亡数の1.3%)がCOPDにより死亡し、死亡原因の10位、男性に限ると7位を占めています。超高齢化社会をむかえるにあたり、益々患者数が増加すると考えられています。

本年4月に、日本呼吸器学会による「COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン」が4年ぶりに改訂されました。今日はこのガイドラインをもとに安定期の薬物治療の目標のほかにCOPDの急性増悪についてお話しします。

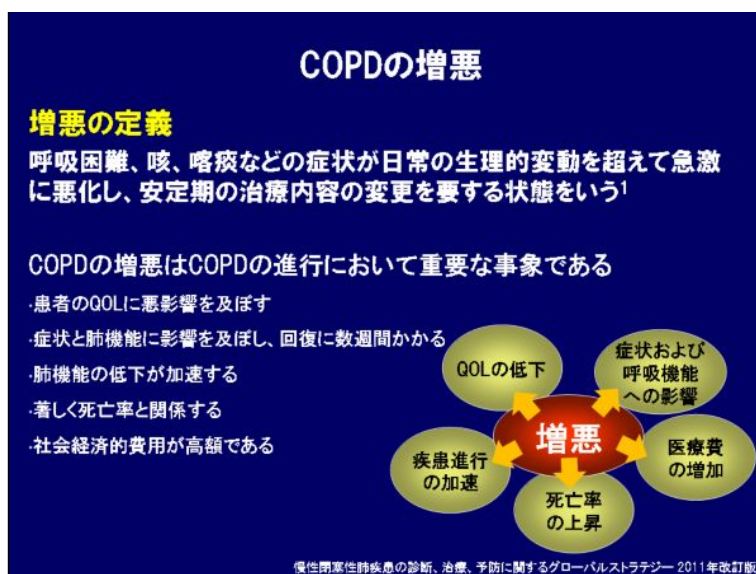
安定期の薬物治療

COPD慢性安定期の治療では、短期的には可能な限り可逆性の気流制限の治療を行い、生活の質(QOL)を良好に保つことが目標になります。一方、長期的には病気の進行を予防し、生命予後の改善を目指します。言葉を換えれば、「経年的な1秒量の低下を抑制すること」にあるため、スパイロメトリーなどで判定した病期に応じて、より詳細な治療方針が決定します。

COPDの急性増悪とは

COPDは息切れ、呼吸困難、咳痰が出るなどの症状があります。ある程度、日々による変動があるのは常ですが、急にこのような症状が著しく悪くなる場合を急性増悪といいます。症状としては具体的には息切れが強くなる、呼吸困難感が増す、咳の回数や痰の量が増える、痰が切れにくくなる、痰が黄色くなる、発熱する等です。

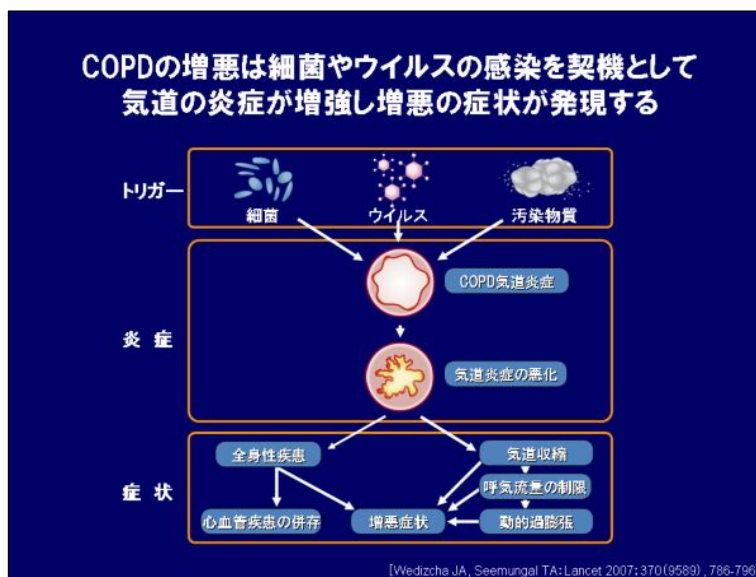
COPDの増悪の原因は気道感染、(ウイルスや細菌による風邪、急性気管支炎、肺炎など)と大気汚染です。急性増悪に関与するウイルスとしては、いわゆるかぜ症候群を引き起こすウイルスが主であり、ライノウイルス、インフルエンザウイルス、RSウイルスなどが頻度として高いものです。これらのウイルス感染はそれ自体が急性増悪の原因となるだけでなく、細菌性気道感染による急性増悪のトリガーになることも多くみられます。細菌性気道感染による急性増悪については、COPDの急性増悪期における経気管吸引法での検出菌を検討した結果、インフルエンザ菌と肺炎球菌が最も多く、次いでモラクセラ・カタラーリスが多く検出されました。すなわちインフルエンザ菌、肺炎球



菌、モラクセラ・カタラーリスの3菌は持続感染菌としてだけでなく、COPDの急性増悪を引き起こす気道感染の原因菌としても重要です。

しかし、重症に増悪の約3分の1は原因が不明です。COPDの急性増悪は生活の質を低下させ、入院をしばしば余儀なくさせます。さらに、COPDの増悪により二酸化炭素を体から排出できな

くなった場合、血液中の二酸化炭素が増えてきますがこのような場合の入院の死亡率は約10%にもなります。また急性増悪により肺機能が低下することも問題です。このため急性増悪を予防し、早期に発見治療することはCOPDの進行の抑制にもよいと考えられます。



[Wedizcha JA, Seemungal TA: Lancet 2007; 370(9589): 786-796]

細菌性気道感染による急性増悪の診断・治療の手順

まず膿性痰の出現や増加、あるいは発熱などの特徴的な症状の出現から急性増悪を疑い、血液検査で白血球数、CRPなど炎症反応の増悪を確認し、胸部X線写真や血液ガス分析などにより重症度の判定を行います。次に喀痰の細菌学的検査を行い、グラム染色所見に基づく抗菌薬治療または高頻度検出菌を標的としたエンピリック治療を行います。

このような手順は通常の急性呼吸器感染症や、慢性下気道感染症の急性増悪の場合と変わるものではありません。

さらにCOPDの急性増悪では抗菌薬治療に加えて気流制限に対する薬物療法、すなわち気管支拡張薬吸入の用量あるいは回数の増量や、重症度が中等症以上ではステロイド

COPD増悪時に行われる検査

原則としてすべての患者に推奨される検査	必要に応じて行う検査
<ul style="list-style-type: none"> パルスオキシメトリーと動脈血ガス分析 胸部単純X線写真 心電図 血液検査(血算、CRP、電解質濃度、肝腎機能など) 	<ul style="list-style-type: none"> 胸部CT 血液培養、喀痰グラム染色と培養、肺炎球菌尿・喀痰中抗原*、プロカルシトニンなどの感染症検査 心臓超音波検査、血清BNP(NT-BNP)濃度検査、凝固能検査(D-ダイマーなど)

*:保険診療請求は尿または喀痰の一方しか認められない。

COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン 第4版: 第11章 治療と管理 0. 発症時の管理, p107

薬の全身投与の併用などが COPD ガイドラインで推奨されています。

COPD の急性増悪において、先ほど述べた主要 3 菌による気道感染が原因である場合に用いる抗菌薬として、わが国の気道感染症診療ガイドラインでは、外来においては経口薬としてペニシリン系薬、あるいはニューキノロン系薬が、入院では注射薬としてβ-ラクタマーゼ阻害薬配合β-ラクタム系薬、第 3・4 世代セフェム系薬、カルバペネム系薬、注射用ニューキノロン系薬が挙げられています。ただし近年はこれらの細菌において薬剤耐性菌が増加しているため注意が必要です。すなわちインフルエンザ菌についてはβ-ラクタマーゼを産生しないにもかかわらずアンピシリンに耐性を示すいわゆる BLNAR の増加傾向がみられ、また肺炎球菌もペニシリンに対する耐性菌の増加が問題となっています。これらの耐性機序はβ-ラクタム系薬における共通の作用点であるペニシリン結合蛋白の変異によるものであり、ペニシリン系薬だけでなく他のβ-ラクタム系薬でも感受性が低下する可能性があるため、抗菌薬の選択には感受性に注意する必要があります。

増悪期の薬物治療

- COPDの増悪時の薬物療法の基本はABCアプローチで、**A(antibiotics): 抗菌薬**、**B(bronchodilators): 気管支拡張薬**、**C(corticosteroids): ステロイド薬**である。
- 増悪時の第一選択薬は短時間作用性β₂刺激薬(SABA)の吸入である(エビデンスA)。
- 安定期の病期が**III期(高度の気流閉塞)**以上の症例や入院管理が必要な患者の増悪では、気管支拡張薬に加えて**全身性ステロイド薬**の投与が勧められる。プレドニゾン30~40mg/日を10~14日間が1つの目安となる(エビデンスD)。
- 喀痰の膿性化があれば抗菌薬の投与が推奨され(エビデンスB~D)、人工呼吸(NPPV またはIPPV)管理症例でも抗菌薬の投与が推奨される(エビデンスB)。

COPD(慢性閉塞性肺疾患)診療と治療のためのガイドライン 第4版: 第1章 治療と管理 D. 増悪期の管理, p168

急性増悪の予防

最後に気道感染による急性増悪の予防についてですが、一般的予防法としては COPD の安定期における十分な管理とともに、うがい、マスクの着用、適度な湿潤環境の保持などが挙げられます。また感染予防のためのワクチンとしては、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンが利用可能です。このうちインフルエン

COPDの増悪予防には、ワクチン、長時間作用性気管支拡張薬、吸入用ステロイドなどが有効です

■COPDの増悪を予防するための安定期治療のポイント

薬 剤	ポ イ ン ト	
ワクチン	インフルエンザ	<ul style="list-style-type: none"> • 増悪頻度減少 • インフルエンザや肺炎による入院30%減少、死亡率50%減少
	肺炎球菌	<ul style="list-style-type: none"> • ナーシングホーム居住の高齢者の肺炎発症と死亡を低下させるという報告があり、高齢者COPD患者への接種も有効な可能性がある。
気管支拡張薬 および ステロイド*	長時間作用性抗コリン薬	<ul style="list-style-type: none"> • 増悪頻度20~30%減少 • 配合剤は、それぞれの単剤使用よりも増悪に対する予防効果が大きい
	長時間作用性β ₂ 刺激薬	
	吸入用ステロイド 吸入用ステロイド/ 長時間作用性β ₂ 刺激薬配合剤	

*吸入ステロイドの長期使用では、肺炎のリスクが増加する報告もある。報告に夜肺炎の定義や患者の病型の違いがあり、結論は得られていないが、注意は必要である。

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)診療と治療のためのガイドライン第4版一部改訂

ザワクチンの有効性については、COPD の急性増悪による死亡率を有意に減少させることが報告されており、ガイドラインでも安定期 COPD の管理として、リスク群である 0 期を含めてすべての症例でインフルエンザワクチン接種は推奨されています。肺炎球菌ワクチンについては、ガイドラインでは COPD の患者予後に与える影響に関して現在まだ十分なデータがないとされていますが、インフルエンザワクチンとの併用での有効性も示されており、肺炎球菌感染症による重症化を予防するためにも接種を考慮すべきであると思われます。