

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

日本語版



慢性閉塞性肺疾患の診断、治療、予防に関する グローバルストラテジー 2011年 改訂版

GOLD2011日本語版監修：GOLD 日本委員会

<代表> 福地義之助

<監修協力> 永井厚志、三嶋理晃、西村正治、一ノ瀬正和、長瀬隆英、植木 純

慢性閉塞性肺疾患のためのグローバルイニシアティブ 日本語版

慢性閉塞性肺疾患の診断、治療、予防に関する
グローバルストラテジー(2011年 改訂版)



GOLD2011日本語版監修：GOLD 日本委員会
福地義之助

永井厚志、三嶋理晃、西村正治、一ノ瀬正和、長瀬隆英、植木 純

©2011 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

慢性閉塞性肺疾患の診断, 治療, 予防に関するグローバルストラテジー(2011年 改訂版)

GOLD 執行委員会

Roberto Rodriguez-Roisin, MD, Chair
Thorax Institute, Hospital Clinic
Univ. Barcelona, *Barcelona, Spain*

Antonio Anzueto, MD
(Representing American Thoracic Society)
University of Texas Health Science Center
San Antonio, Texas, USA

Jean Bourbeau, MD
McGill University Health Centre
Montreal, Quebec, Canada

Teresita S. deGuia, MD
Philippine Heart Center
Quezon City, Philippines

David S.C. Hui, MD
The Chinese University of Hong Kong
Hong Kong, ROC

Fernando Martinez, MD
University of Michigan School of Medicine
Ann Arbor, Michigan, USA

Michiaki Mishima, MD
(Representing Asian Pacific Society for Respirology)
Kyoto University, *Kyoto, Japan*

Damilya Nugmanova, MD
(Representing WONCA)
Kazakhstan Association of Family Physicians
Almaty, Kazakhstan

Alejandra Ramirez, MD
(Representing Latin American Thoracic Society)
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Calzada de Tlalpan, Mexico

Robert Stockley, MD
University Hospital, *Birmingham, UK*

Jorgen Vestbo, MD
Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Denmark
and University of Manchester, *Manchester, UK*

GOLD 科学委員会委員長

Suzanne S. Hurd, PhD
Vancouver, Washington, USA

GOLD 科学委員会*

Jorgen Vestbo, MD, Chair
Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Denmark
and University of Manchester
Manchester, England, UK

Alvar G. Agusti, MD
Thorax Institute, Hospital Clinic
Univ. Barcelona, Ciberes, *Barcelona, Spain*

Antonio Anzueto, MD
University of Texas Health Science Center
San Antonio, Texas, USA

Peter J. Barnes, MD
National Heart and Lung Institute
London, England, UK

Leonardo M. Fabbri, MD
University of Modena & Reggio Emilia
Modena, Italy

Paul Jones, MD
St George's Hospital Medical School
London, England, UK

Fernando Martinez, MD
University of Michigan School of Medicine
Ann Arbor, Michigan, USA

Masaharu Nishimura, MD
Hokkaido University School of Medicine
Sapporo, Japan

Roberto Rodriguez-Roisin, MD
Thorax Institute, Hospital Clinic
Univ. Barcelona, *Barcelona, Spain*

Donald Sin, MD
St. Paul's Hospital
Vancouver, Canada

Robert Stockley, MD
University Hospital
Birmingham, UK

Claus Vogelmeier, MD
University of Giessen and Marburg
Marburg, Germany

*GOLD 委員会の情報開示フォームについては GOLD ウェブサイト
<www.goldcopd.org> をご覧ください

慢性閉塞性肺疾患の診断, 治療, 予防に関するグローバルストラテジー(2011年改訂版)

招待査読者

Joan-Albert Barbera, MD
Hospital Clinic, Universitat de Barcelona
Barcelona Spain

A. Sonia Buist, MD
Oregon Health Sciences University
Portland, OR, USA

Peter Calverley, MD
University Hospital Aintree
Liverpool, England, UK

Bart Celli, MD
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

M. W. Elliott, MD
St. James's University Hospital
Leeds, England, UK

Yoshinosuke Fukuchi, MD
Juntendo University
Tokyo, Japan

Masakazu Ichinose, MD
Wakayama Medical University
Kimiidera, Wakayama, Japan

Christine Jenkins, MD
Woolcock Institute of Medical Research
Camperdown, NSW, Australia

H. A. M. Kerstjens, MD
University of Groningen
Groningen, The Netherlands

Peter Lange, MD
Hvidovre University Hospital
Copenhagen, Denmark

M. Victorina Lopez Varela, MD
Universidad de la Republica
Montevideo, Uruguay

Maria Montes de Oca, MD
Hospital Universitario de Caracas
Caracas, Venezuela

Atsushi Nagai, MD
Tokyo Women's Medical University
Tokyo, Japan

Dennis Niewoehner, MD
Veterans Affairs Medical Center
Minneapolis, MN, USA

David Price, MD
University of Aberdeen
Aberdeen, Scotland, UK

Nicolas Roche, MD, PhD
University Paris Descartes
Paris, France

Sanjay Sethi, MD
State University of New York
Buffalo, NY, USA

GOLD ナショナルリーダー(コメント提出)

Lorenzo Corbetta, MD
University of Florence
Florence, Italy

Alexandru Corlateanu, MD, PhD
State Medical and Pharmaceutical University
Republic of Moldova

Le Thi Tuyet Lan, MD, PhD
University of Pharmacy and Medicine
Ho Chi Minh City, Vietnam

Fernando Lundgren, MD
Pernambuco, Brazil

E. M. Iruken, MD
University of Stellenbosch
South Africa

Timothy J. MacDonald, MD
St. Vincent's University Hospital
Dublin, Ireland

Takahide Nagase, MD
University of Tokyo
Tokyo, Japan

Ewa Nizankowska-Mogilnicka, MD, PhD
Jagiellonian University Medical College
Krakow, Poland

Magvannorov Oyunchimeg, MD
Ulaanbatar, Mongolia

Mostafizur Rahman, MD
NIDCH
Mohakhali, Dhaka, Bangladesh

序 文

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、いまだに公衆衛生における重大な問題である。世界銀行 / 世界保健機関（WHO）による研究報告では、2020年に世界における疾病の負荷として COPD が第5位にランクされると推定されている。近年、COPD に対する医学界の関心は高まりつつあるものの、社会ならびに公衆衛生当局および政府当局の認識は比較的に低く、ときには無視されている。

1998年、COPD の治療および予防への関心を高めるため、科学者からなる献身的なグループによって、慢性閉塞性肺疾患のためのグローバルイニシアティブ（GOLD）が立ち上げられた。GOLD の重要な目的は、COPD に対する認知度を高め、COPD に罹患し、COPD やその合併症で時期尚早に命を落とす大勢の人々を救うことである。

2001年、GOLD プログラムにより、コンセンサスレポート、「COPD の診断、治療、予防に関するグローバルストラテジー」が公表され、その後2006年に改訂された。今回の2011年改訂版は、2001年および2006年に公表されたレポートと同じフォーマットで作成されているが、2006年以降に発表された多数の COPD 関連の文献を反映している。

2001年の GOLD レポートが発表されてから10年間で、多数の科学的小および臨床的な成果が得られており、今回の改訂版では、現在入手可能な最良の科学的根拠に基づいて、安定期 COPD に対する治療の新たなパラダイムを示している。科学文献の査読のために、また、今回の改訂版に記載している COPD 患者の治療に関する報告事項を作成するために、自らの時間を割いて作業してくれた GOLD 科学委員会のメンバーに謝意を表したい。GOLD 科学委員会は、今後も、これらの新しい治療アプローチの見直しを続けるとともに、過去数年間行ってきたように、公表された文献の査読やレポートの年次更新を実施する予定である。

幸運なことに、GOLD は、多数の領域の国際的に有名な医療エキスパートのネットワークを構築することができた。これらのエキス

パートの多くは、自国で COPD の発症原因と有病率に関する研究を開始し、COPD 管理のガイドラインの普及と、それを実践するための革新的な方法を生み出している。特に、GOLD ナショナルリーダーが COPD 患者のために成し遂げた研究成果は、称賛に値するものである。GOLD イニシアティブは、今後も引き続き、GOLD ナショナルリーダー、およびその他の関心のある医療専門家と協力して、各国の政府、公衆衛生当局、医療従事者、および一般社会に対して、COPD への関心を高めるように働きかけていく。そうすることによって、この疾患がもたらす負荷について認識を向上させるとともに、早期検出・予防および治療アプローチのためのプログラムを開発することを目指している。

このレポート作成にあたり、制限を設けることなく教育助成金を提供してくださった Almirall, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Dey Pharma, Ferrer International, Forest Laboratories, Glaxo Smithkline, Merck Sharp & Dohme, Nonin Medical, Novartis, Nycomed, Pearl Therapeutics, および Pfizer に対して、心より感謝を申し上げます。

Roberto Rodriguez Roisin, MD

GOLD 執行委員会委員長
内科学教授
バルセロナ大学医学部付属病院
バルセロナ・スペイン

Jørgen Vestbo, MD

GOLD 科学委員会委員長
ビスオウア大学病院
ビスオウア・デンマーク（および）
マンチェスター大学
マンチェスター・英国

目次

序文	iv	ホスホジエステラーゼ-4阻害薬	22
緒言	vii	その他の薬物治療	23
1. 定義および概要	1	非薬物療法	24
キーポイント	2	リハビリテーション	24
定義	2	呼吸リハビリテーションプログラムの内容	24
COPDの負荷	2	その他の療法	25
有病率	2	酸素療法	25
罹患率	3	換気サポート	26
死亡率	3	外科療法	26
経済的負荷	3	4. 安定期 COPD の管理	27
社会的負荷	3	キーポイント	28
COPDの発症および進行に影響を与える因子	3	緒言	28
遺伝子	4	危険因子の特定と曝露の抑制	28
年齢と性別	4	タバコの煙	28
肺の成長・発達	4	職業上の曝露	28
粒子への曝露	4	屋内外の大気汚染	28
社会・経済的状况	4	安定期 COPD の治療	29
喘息/気管支過敏症	5	臨床試験から日常診療のための勧告へ移行する際に	
慢性気管支炎	5	考慮すべき事項	29
感染症	5	非薬物療法	30
病理, 病因, 病態生理	5	禁煙	30
病理	5	身体活動	30
病因	5	リハビリテーション	30
病態生理	6	ワクチン接種	30
2. 診断および評価	7	薬物療法	30
キーポイント	8	気管支拡張薬—勧告事項	32
診断	8	コルチコステロイドとホスホジエステ	
症状	9	ラーゼ4阻害薬—勧告事項	32
病歴	9	モニタリングと経過観察	32
理学所見	10	疾患の進行と合併症の発現の評価	32
スパイロメトリー	10	薬物療法と他の医学的治療の評価	32
COPDの評価	10	増悪歴のモニタリング	33
症状の評価	11	併存症のモニタリング	33
スパイロメトリーによる評価	11	COPD患者における外科療法	33
増悪リスクの評価	11	5. 増悪の管理	35
併存症の評価	12	キーポイント	36
COPDの総合的評価	12	定義	36
追加検査	14	診断	36
鑑別診断	14	評価	37
3. 治療オプション	17	治療方法	37
キーポイント	18	治療目標の設定	37
禁煙	18	薬物療法	37
禁煙のための薬物療法	18	呼吸管理	39
安定期 COPD の薬物療法	19	退院と継続診療	40
薬物療法の概要	19	増悪の在宅治療	41
気管支拡張薬	19	COPDの増悪の予防	41
コルチコステロイド	22		

6. COPD と併存症	43
キーポイント	44
緒言	44
心・血管疾患 (CVD)	44
骨粗鬆症	45
不安および抑うつ	45
肺癌	45
感染症	46
メタボリックシンドロームと糖尿病	46
参考文献	47

図

図1.1. COPD における気流閉塞のメカニズム	2
図2.1A. 正常な人のスパイログラム	11
図2.1B. COPD 患者のスパイログラム	11
図2.2. 健康関連 QOL, 気管支拡張薬投与後 FEV ₁ , スパイロメトリーによる GOLD 分類の関連性	12
図 2.3. 症状, スパイロメトリー分類, および将来的な増悪リスクの関係	13

表

表 A. エビデンスのレベルに関する記載	ix
表2.1. COPD を疑う重要な指標	8
表2.2. 慢性咳嗽の原因	9
表2.3. スパイロメトリーの実施において考慮すべき事項	10
表2.4. 息切れの重症度を評価するための 修正 MRC 質問票	11
表2.5. COPD における気流閉塞の重症度分類 (気管支拡張薬投与後 FEV ₁ に基づく分類)	12
表2.6. COPD におけるリスク：プラセボ対照試験で 得られたデータ (TORCH, UPLIFT, ECLIPSE)	12
表2.7. COPD の鑑別診断	15
表3.1. 喫煙とタバコ依存症の治療：診療ガイドライン — 主な知見と勧告事項	18
表3.2. 禁煙を希望する患者を支援する簡潔な戦略	19
表3.3. COPD 治療で一般的に使用される薬物の処方	20
表3.4. 安定期 COPD における気管支拡張薬	21
表3.5. COPD における呼吸リハビリテーションの効果	24
表4.1. 安定期 COPD の治療に対する目標	28
表4.2. COPD の評価における症状 / リスクのモデル	29
表4.3. COPD の非薬物療法	30
表4.4. COPD に対する初期の薬物療法	31
表5.1. COPD の増悪の評価：病歴	37
表5.2. COPD の増悪の評価：重度の徴候	37
表5.3. 病院での評価または入院が適応となる 可能性がある場合	37
表5.4. 生命を脅かすものではないが 重度の増悪に対する管理	38
表5.5. 入院管理の治療内容項目	38
表5.6. ICU 入院の適応	39
表5.7. 非侵襲的人工呼吸療法の適応	39
表5.8. 侵襲的人工呼吸療法の適応	39
表5.9. 退院基準	40

表5.10. 退院時における評価項目のチェックリスト	40
表5.11. 退院後 4 ~ 6 週間における継続診療評価項目	40

慢性閉塞性肺疾患の診断，治療，予防に関する グローバルストラテジー

緒言

最初の GOLD レポート，COPD の診断，治療，予防に関するグローバルストラテジーが公表されてから，この10年間で，さまざまな変化があった。今回の大幅な改訂では，初版の勧告事項の優れた点を踏まえて，新しい知見を導入している。

優れていた点の1つに治療目標があげられる。これらは時を経て証明されており，現在では2つのグループに分類される。症状の影響を即時的に緩和し軽減することを目指す目標と，将来的に患者に影響を及ぼす可能性のある健康上の有害事象（例：増悪）の発生リスクを低減するという目標である。このように目標を分けたことによって，臨床医は，COPD が患者に及ぼす短期的影響および長期的影響の双方に重点を置いて治療を続けなければならないことが強調されている。

初版のストラテジーの優れていた点として2つ目にあげられるのは，COPD の重症度を分類する，簡潔でかつ直感的な方法である。この判定方法は FEV₁ に基づいたものであるが，病期分類方法と呼ばれていた。これは，当時，COPD 患者の大多数が進行の一途をたどり，その過程で，疾患の重症度は気流閉塞の重症度と軌を一にすると考えられていたからである。現在では，さまざまな病期の患者の特徴について，増悪，入院および死亡のリスクなど多くの知見が得られている。ただし，それぞれの患者レベルでは，息切れの重症度，運動制限，および健康上の障害に関して，FEV₁ は信頼性の高い指標ではない。GOLD 分類方法によって将来的な有害事象が予測できることから，今回のレポートでもこの方法を引き続き採用している。ただし，「病期（ステージ）」という言葉は用いずに，「グレード」と表現するようにした。

初版が作成された当時，症状と健康状態の双方の改善が GOLD の治療目標とされていたものの，症状の評価は，COPD 管理方法の選択と直接的に関連しておらず，また，健康状態の評価は，方法が複雑であり，主に臨床試験での使用に限定されていた。今では，日常診療でルーチンに使用するための簡潔で信頼性の高い質問票があり，さまざまな言語で入手できる。これらの進歩によって，患者の症状の影響だけでなく，将来その患者に重篤な健康上の有害事象が発生するリスクを合わせて評価する新たな方法の開発が可能になった。さらに，この新しい評価方法が新しい管理アプローチの構築につながっている。新しいアプローチにより，評価を治療目標に結びつけることが可能となったのである。この新たな管理アプローチは，世界中のいかなる臨床環境でも使用可能であり，COPD の治療を，より患者のニーズに合った治療である個別化医療に向けて前進させるものと考えられる。

背景

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は世界における死亡原因の第4位であり¹，この疾患を予防および治療することは，公衆衛生上重要な

課題となっている。世界各国において，COPD は慢性症状の発生および死亡の主要原因の1つとなっており，長年にわたり，多くの人々がこの疾患に苦しみ，さらには，この疾患および合併症によって時期尚早に命を落としている。COPD の危険因子への継続的な曝露や，高齢化により，COPD の負荷は世界的に今後数十年間で増大するものと予想される²。

慢性閉塞性肺疾患のためのグローバルイニシアティブ（GOLD）は，1998年，米国立心肺血液研究所（NHLBI），NIH，および世界保健機関（WHO）の協力のもと，立ち上げられた。GOLD の目標は，COPD の負荷に対する認識を高めること，ならびに，あらゆる面で医療および医療政策に関わっている世界中の人々が協力することによって，COPD の予防および管理を向上させることである。重要な関連目標は，罹患率の高いこの疾患の調査研究への関心を促進することである。

2001年，GOLD は最初のレポート，「COPD の診断，治療，予防に関するグローバルストラテジー」を公表した。このレポートの目的は，COPD に関する包括的な教科書とすることではなく，この疾患のさまざまな領域の現状をまとめることであった。このレポートは，COPD の研究および COPD 患者のケアの専門家によって作成され，最も適切な治療・予防ストラテジーについて得られていたエビデンスとともに，COPD 発症機序に関して，最も妥当とされていた当時の概念に基づいている。このレポートは，肺疾患の専門医，および，その他の COPD に関心を持つ医師に対して，COPD の最新情報を提供しており，またその他の対象者に向けたさまざまな情報媒体（Executive Summary³，Pocket Guide for Health Care Professionals，および Patient Guide など）を作成する際の原資料となる。

2001年に最初の GOLD レポートが発表された直後に GOLD 執行委員会は，GOLD 文書を常に最新の状態に保つための科学委員会を発足させた。委員会の活動は，発表された研究の査読，それらの研究が GOLD 文書内の治療勧告事項に及ぼす影響の評価，これらの文書の年次更新を GOLD ウェブサイトに掲載することである。

GOLD レポートの最初の更新は，2001年1月から2002年12月までの文献に基づいて，2003年7月に掲載された。2回目の更新は2004年7月，3回目は2005年7月に行われ，それぞれ前年の1月から12月までの文献により内容を変更した。2005年1月，GOLD 科学委員会は GOLD レポートの包括的な改訂を開始し，2006年に改訂版が公表された。文書の年次更新および2006年改訂版の作成方法については，それぞれの巻頭に記載している。2006年から2010年の間にも，年次更新を実施し，GOLD のウェブサイトで公表している。そこには文書の作成方法とともに，年次更新で作成した勧告事項への影響を検討するために査読した公表文献のリストを掲載している。2009年，GOLD 科学委員会は，特に COPD の診断および治療アプローチに関する新しい情報がかなりの量，得られていることから，このレポートに大がかりな改訂が必

要との認識を示した。そして、この委員会は、2009年中頃には、2010年の更新に取り掛かるとともに、この新しい改訂版に向けた作業を開始した。

方 法

2009年9月、2010年5月および9月に、レポートの年次更新を行うと同時に (<http://www.goldcopd.org>)、GOLD 科学委員会のメンバーは、主要な勧告事項、特に COPD の診断および管理に関する勧告事項に対して影響を及ぼす文献の特定を開始した。委員会のメンバーは、それぞれの章を担当し、修正案や、レポートの想定される読者に影響する重大な変更が必要になるコンセンサスがないか検討を行った。ここで言う想定される読者とは、世界中の一般開業医などの臨床医のことで、COPD の診断につながる呼吸器症状を呈する患者を最初に診察する医師である。2010年の夏、改訂版作成委員会を立ち上げ、各章の改訂案の概要を作成し、2010年、バルセロナで開催された欧州呼吸器学会のシンポジウムにて初めて発表した。改訂版作成委員会は、このシンポジウム以降も、2010年の秋から2011年の春にかけて、勧告事項の検討を重ねた。この期間、GOLD 執行委員会および GOLD ナショナルリーダーには、主な新しい方針の提案の要旨が提出された。2011年の夏、この文書は、GOLD ナショナルリーダー、および世界各国の COPD 関連のオピニオンリーダーに配布され、査読がなされた。この査読を行った方々の氏名は巻頭に掲載している。2011年9月、GOLD 科学委員会はこれらのコメントに対する検討を行い、最終的な勧告事項を作成した。このレポートを、2011年11月、アジア太平洋呼吸器学会が主催したシンポジウムにおいて発表した。

このレポートに追加された新しい重要ポイント

1. COPD の背景情報は第1章にまとめて、このレポートを大幅に縮小した。COPD の病態生理学についてさらに包括的情報を入手したい場合は、最近10年の間に出版された優秀なテキストを参照していただきたい。

2. 第2章には、COPD の診断および評価に関する情報を掲載している。COPD の定義に大きな修正はないが、より明確な表現に書き換えている。

3. COPD の評価は、患者の症状の重症度、将来的な増悪リスク、スパイロメトリーの異常の程度、および、併存症の同定に基づいて行われる。スパイロメトリーは、従来、COPD の診断のサポートとして用いられていたが、現在では、確定診断のために必要な検査だと考えられている。

4. スパイロメトリーによる気流閉塞は、4つのグレード (GOLD 1 : 軽度, GOLD 2 : 中等度, GOLD 3 : 重度, GOLD 4 : 非常に重度) に分類される。この評価では、固定比率、すなわち気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC が0.70未満の場合に気流閉塞があるとみなされる。通常の老化の過程で肺の容量や流量は変化することから、この固定比率 (FEV_1/FVC) を用いることにより、軽度 COPD を有する高齢の患者で COPD の診断が増加し、反対に、45歳未満の若年患者では、過小診断を下す可能性がある。 FEV_1 のみに基づいた病期分類方法は適切な方法とは言えず、その代替とな

る病期分類方法のエビデンスも得られていないことから、病期という概念は失われつつある。スパイロメトリーによる気流閉塞の分類では、最も重度のグレードである GOLD 4 にも呼吸不全の記載は含まれない。呼吸不全の導入は任意的に行われたものと考えられるからである。

5. 治療アプローチに関する新たな章 (第3章) を追加した。この章には薬物治療および非薬物治療の双方に関する記述的な情報が盛り込まれており、副作用が生じる可能性がある場合は、その旨も記載もされている。

6. COPD の管理については、3つの章にわたって記載している。安定期 COPD の管理 (第4章)、COPD 増悪の管理 (第5章)、および、COPD と併存症 (第6章) である。これにより、COPD 患者における併存症の管理、および、併存症を有する患者における COPD の管理、双方を網羅している。

7. 第4章では、安定期 COPD の管理として、薬物治療および非薬物治療の双方を記載している。この章の冒頭には、危険因子の特定および低減の重要性について記載した。タバコの煙は、今もなお、最も頻繁に認められる COPD 危険因子であり、この危険因子を除去することが、COPD の予防および管理に向けて最も重要なステップとなる。しかし、考慮すべきその他の COPD 危険因子の重要性についてもデータが蓄積されてきている。これらには、粉塵および化学物質への職業性曝露、ならびに、換気が不十分な住居でのバイオマス燃料を用いた調理や暖房による屋内大気汚染が含まれ、特に後者は、発展途上国の女性に多く見られる。

8. 今までの GOLD 文書では、COPD の管理に関する勧告事項は、スパイロメトリーによる分類のみに基づいていた。しかし、 FEV_1 レベルによって疾患の状態を十分に把握することは困難であることを示すエビデンスが数多く得られていることから、このレポートでは、疾患の影響 (主に症状の負荷および活動制限によって評価される)、および将来的な進行リスク (特に増悪) の双方を考慮したストラテジーに基づいて、安定期 COPD の管理が推奨されている。

9. 第5章、増悪の管理では、COPD 増悪の改訂した定義を記載している。

10. 第6章、併存症と COPD では、心血管系疾患、骨粗鬆症、不安・抑うつ、肺癌、感染症、ならびに、メタボリックシンドローム・糖尿病に重点を置いている。

エビデンスのレベル

エビデンスのレベルは、治療の勧告事項に割り当てられている。エビデンスレベルは、該当する文章の後ろに太字で括弧内に (エビデンスA) というように示される。メタ解析からエビデンスを使用する場合の方法上の問題については慎重に考慮した。このエビデンスレベル分類表 (表A) は以前の GOLD レポートで使用されたものであり、今回の文書作成でも使用されている⁴。

表A エビデンスのレベルに関する記載

エビデンスカテゴリー	エビデンスの根拠	定 義
A	無作為比較試験 (RCT)。多量のデータ。	エビデンスは綿密に計画された RCT のエンドポイントから得られたものである。これらの RCT はその勧告の対象となる母集団において一貫した結果のパターンを示すものである。カテゴリーAは多くの対象者による多くの研究報告を必要とする。
B	無作為比較試験 (RCT)。限定された量のデータ。	エビデンスは限定された数の患者における介入試験、RCT の事後またはサブグループアナリシス、あるいは RCT のメタアナリシスのエンドポイントから得られたものである。一般にカテゴリーBは無作為化試験がほとんど存在しない場合、無作為化試験のサイズが小さい場合、無作為化試験が勧告事項の標的母集団とは異なる母集団において行われた場合、あるいは結果が若干一致していない場合に該当する。
C	非無作為試験。観察による研究報告。	エビデンスは非コントロール化あるいは非無作為化試験、または観察による研究報告から得られたものである。
D	GOLD パネルのコンセンサスによる判断。	このカテゴリーはある指導の内容が価値を有すると見なされるが、その問題を取り扱う臨床文献が、他のカテゴリーに組み入れるに妥当であるとするには不十分であると見なされる場合にのみ用いられる。パネルによるコンセンサスは上述の基準に適合しないような臨床経験や知識に基づくものである。

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

第 1 章

定義および概要

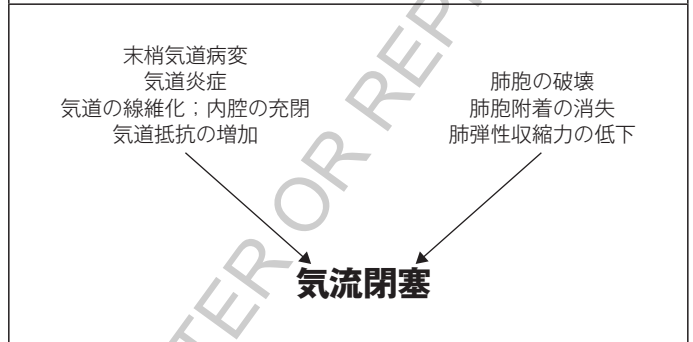
第1章：定義および概要

キーポイント：

- 慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、予防や治療の可能な、よくみられる疾患であり、持続性の気流閉塞を特徴とする。この気流閉塞は、通常、進行性で、有害な粒子やガスに対する気道および肺の慢性炎症反応の亢進と関連している。増悪および併存症が、個々の患者の全般的な重症度に影響を及ぼす。
- COPD は世界的に罹患率と死亡率において主要な疾患であり、COPD による経済的、社会的負荷は大きく、しかも増大し続けている。
- 吸入されたタバコの煙やバイオマス燃料の煙など他の有害粒子が肺の炎症を誘発する。これは正常な反応であるが、COPD を発症する患者ではこの反応が異常になっていると思われる。この慢性的な炎症反応により、肺胞組織が破壊され（肺気腫の形成）、正常な修復・防御メカニズムが阻害される（末梢気道の線維化形成）場合がある。こうした病理学的変化がエアートラッピングおよび進行性の気流閉塞につながり、さらには、息切れや他の特徴的な COPD の症状を引き起こす。

性的な気流閉塞の発生、進行などを伴う可能性があることを認識することが重要である。慢性気管支炎は、スパイロメトリーの結果が正常な患者でも認められる。

図 1-1. COPD における気流閉塞のメカニズム



COPD の負荷

COPD は世界的に罹患率と死亡率において主要な疾患であり、COPD による経済的、社会的負荷は大きく、しかも増大し続けている。^{2,5} COPD の有病率、罹患率、死亡率は各国間だけでなく国内でも各集団間で異なる。COPD の有病率は喫煙率と直接関連している場合が多いものの、多くの国では、屋内外および職業上の大気汚染が COPD の主要危険因子となっている⁶。屋内大気汚染とは、木材やその他のバイオマス燃料を燃焼することによって生じるものである。こうした危険因子への曝露は続いており、また、世界的に人口構造が変化している（寿命が延びるということは、危険因子の影響を長期間受けることを意味する）ことから、COPD の有病率および拡大は今後さらに増加するものと予想される⁵。COPD の負荷に関する情報は、世界保健機関（WHO）（<http://www.who.int>）、ならびに、世界銀行および WHO による世界疾病負荷研究（http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease）などの国際的ウェブサイトから入手できる。加齢はそれ自身が COPD の危険因子であり、気道および肺胞の老化は、COPD と関連する構造変化の一部と類似する⁷。

有病率

現在利用可能な COPD 有病率の推定値は、調査法、診断基準、解析方法の違いから、大きなばらつきがある⁸。COPD 有病率が最も低く推定されるのは、COPD や同様の病態の医師による診断のセルフレポートである。例えば、ほとんどの国で、COPD 診断を受けたことのある成人人口は6%未満であるとのデータが示されている⁸。これは、世界的に COPD に対する認識が低く、この疾患が過小診断されていることを反映していると考えられる⁹。

このように複雑な様相を呈する中、COPD 有病率に関して、いくつかの結論を導きだせるデータが得られつつあり、これは、特にデータの質的管理が向上したことによるものである。1990年から

定義

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、予防や治療の可能な、よくみられる疾患であり、持続性の気流閉塞を特徴とする。この気流閉塞は、通常、進行性で、有害な粒子やガスに対する気道および肺の慢性炎症反応の亢進と関連している。増悪および併存症が、個々の患者の全般的な重症度に影響を及ぼす。

COPD の特徴である慢性的な気流閉塞は、末梢気道病変（閉塞性細気管支炎）と肺胞の破壊（肺気腫）が複合的に作用することで生じ、人によってその各々の寄与の大きさの比率は異なる（図 1-1）。慢性的な炎症は末梢気道の構造的変化と狭窄を引き起こす。肺胞の破壊も炎症過程によって生じるが、これにより末梢気道の肺胞附着が失われさらに肺の弾性収縮力も低下する。すなわち、このような変化によって呼気の際に気道の開存を維持することが困難となる。気流閉塞の評価にはスパイロメトリーが最も優れている。スパイロメトリーは、最も広く利用されている再現性の高い呼吸機能検査である。

既存の多くの COPD の定義では「肺気腫」と「慢性気管支炎」という用語が強調されていたが、このレポートと以前の GOLD レポートでは COPD の定義に使用されていない。肺のガス交換域（肺胞）の破壊を表す「肺気腫」は病理学用語であり、しばしば臨床で用いられ（ただし不正確に）、COPD 患者にみられるいくつかの構造的異常の1つを示しているに過ぎない。3ヵ月以上続く咳嗽と喀痰が連続して2年間みられる症状を表す「慢性気管支炎」は臨床と疫学で用いられる用語である。しかし、慢性的な咳嗽と喀痰（慢性気管支炎）は、1つの独立した疾患単位であり、これらの症状はその発現の前後に気流閉塞が生じる可能性があること、ならびに、慢

2004年までに28カ国で行われた研究の系統的レビューおよびメタ解析⁸、ならびに、日本で行われた研究¹⁰で、非喫煙者よりも喫煙者および喫煙歴のある人、40歳未満の人よりも40歳以上の人、女性よりも男性において、COPD有病率が高いことを示すエビデンスが得られている。南米閉塞性肺疾患研究事業（PLATINO）¹¹では、南米の5つの国（ブラジル、チリ、メキシコ、ウルグアイ、およびベネズエラ）の主要都市の40歳以上の住民を対象に、気管支拡張薬投与後の気流閉塞の発生率を調べた。これらの国では、COPDの有病率が年齢とともに急激に増加しており、60歳以上の有病率が最も高く、1番低いメキシコ・メキシコシティの7.8%から、最も高いウルグアイ・モンテビデオの19.7%という範囲であった。これらの都市/国では、男性における有病率が女性を大きく上回っており¹¹、ザルツブルグなどの欧州の都市での所見とは異なっている¹²。閉塞性肺疾患の負荷に関する調査プログラム（BOLD）が世界のいくつかの地域で実施され¹³、より重度のCOPDが増加傾向にあること、および、全く喫煙歴のない集団におけるCOPD有病率もかなり高い（3～11%）ことが明らかになった。

罹患率

罹患率には、外来受診、救急受診、入院が含まれる。これらの転帰パラメータによるCOPDデータベースには有効なものほとんどなく、多くは死亡率データベースよりも信頼性が低い。限られた有効データからは、COPDによる罹患率は年齢とともに上昇することが示されている¹⁰⁻¹²。COPD罹患率は、他の併存する慢性疾患（心血管系疾患、筋骨格系疾患、糖尿病など）の影響を受けている可能性がある。これらの併存症は、COPDと関連しており、患者の健康状態に影響を及ぼす可能性があり、さらには、COPD管理に支障をきたすおそれもある。

死亡率

世界保健機関は、毎年WHO加盟国の全地域における主要死亡原因の死亡率統計を発表している。追加の情報は、WHO Evidence for Health Policy Department（WHO健康政策局準拠資料：<http://www.who.int/evidence>）から入手できる。しかし、COPDに関して使用している用語が一貫していないため、解釈には注意を要する。ICD（国際疾病分類）第10版では、COPDまたは慢性気道閉塞による死亡は、「COPDと関連病態」という広範囲のカテゴリーに含まれる（ICD-10コード：J42～46）。

COPDの認識不足・過小診断は、死亡率データの正確性にいまだに影響している^{14,15}。COPDが主な死因である場合が多いにもかかわらず、二次的な死因とされたり、死亡証明書から完全に省略されてしまったりしている¹⁶。しかしながら、ほとんどの国において、COPDが最も重要な死因の一つであることは明らかである。世界疾病負荷研究では、COPDは1990年には6番目の死因であったが、2020年までには世界中で3番目に多い死因となると予測されている。さらに最近の予測では、2030年にCOPDが第4位の死因になるとしている⁵。このようなCOPD死亡率の増加は、主に、喫煙率の増加、その他の一般的な死因（虚血性心疾患や感染症など）による死亡率の減少、および、世界的な高齢化によるものである。

経済的負荷

COPDは重い経済的負荷をもたらす。EUでは、全ての呼吸器疾患にかかる直接コストは医療予算全体の約6%であり、そのうちの56%（386億ユーロ）をCOPDが占めていると推定されている¹⁷。米国では、COPDの直接コストは295億ドル、間接コストは204億ドルと推定されている¹⁸。医療システムにCOPD全体が与える負荷のうち、最も大きな割合を占めるのがCOPD増悪による負荷である。予想されたように、COPDの重症度とケアのコストには顕著な直接的な関係があり、コストの分布は疾患が進行するに従って変化する。例えば、入院と携帯酸素のコストは、COPDの重症度が進行するに従って急増する。在宅ケアにおいては、家族によるCOPD患者のケアの経済的価値が無視されているため、直接的な医療費の推定だけでは、社会全体における真のコストは過小評価される。

開発途上国では、直接的なCOPD医療費は職場や家庭の生産性に対して与える影響ほど重要でないと考えられる。なぜなら、医療システムが重度の障害を持つ患者に対して長期的補助的なケアサービスを提供できない場合もあり、またCOPDは2人の職（患者自身と、ケアのために家に残らなくてはならない患者の家族の職）を奪うことになるからである。開発途上国にとって人的資本は貴重な国有財産でもあるため、COPDの間接コストは開発途上国の経済を深刻に脅かす可能性がある。

社会的負荷

疾病の人的負荷を死亡率から推測するには限界があるので、各国間で一貫して評価が可能な疾病負荷の評価方法が求められている。世界疾病負荷研究の著者らは、主要な疾患と傷害による死亡と障害の割合を推定するため、それぞれの健康問題の負荷を測定する複合的な指標、Disability-Adjusted Life Year（障害調整生存年数：DALY）を考案した^{2,19,20}。ある特定の疾患のDALYは、早期死亡により損失した年数と障害のある状態で生存した年数を障害の重症度で調整した合計値となる。1990年には、COPDは世界におけるDALY損失原因の第12位で、全体に占める割合は2.1%であった。2030年には、COPDは世界におけるDALY損失原因の第7位となることが予測されている⁵。

COPDの発症および進行に影響を与える因子

喫煙は最も十分に検討がなされたCOPD危険因子だが、それ以外の危険因子の存在も確認されており、疫学的研究からは、非喫煙者でも慢性的な気流閉塞を生じる可能性があるという一貫したエビデンスが得られている²¹⁻²⁴。COPDの危険因子に関するエビデンスの多くは、因果関係よりもむしろ関連性を明らかにする横断的な疫学的研究から得られたものである。COPDに関して、小集団と大規模集団を20年近く追跡調査した縦断的研究もいくつかあるが²⁵、罹病期間全体を通してCOPDの進行を経過観察した研究や、将来のCOPD発症のリスクに影響すると思われる出生前・周産期を検討した研究はない。したがって、いまだに多くの点でCOPDの危険因子に関する理解は不完全である。

COPDは遺伝子と環境の相互作用によって引き起こされる疾患で

ある。喫煙歴が同じでも、全ての人が COPD を発症するわけではなく、これには COPD への遺伝的素因や寿命の違いなどが影響している。COPD の危険因子の相互作用もまた複雑であると考えられる。例えば、喫煙するかしないか、または特定の職業上・環境上の有害物質への曝露には、性別が影響するかもしれない。社会・経済的状況は出生時体重に関連すると考えられており（肺の成長・発達および COPD に対する感受性に影響するため）、また、平均寿命の延長に伴い、生涯の危険因子への曝露量が増加する可能性がある。危険因子間の関係・相互作用を理解するにはさらなる研究が必要である。

遺伝子

遺伝的危険因子で最もよく証明されているのは、循環血中のセリンプロテアーゼの主な阻害物質である α -1アンチトリプシンの重度の遺伝的欠損である²⁶。 α -1アンチトリプシン欠損症は、世界人口のごく一部でみられる疾患であるが、遺伝子と環境因子の相互作用により COPD が発症することを明確に示している。

重度 COPD 患者で喫煙歴のある兄弟では、気流閉塞に関して、顕著な家族性のリスクが観察されており²⁷、このことは、遺伝的因子が環境的因子とともに COPD に対する感受性に影響を及ぼす可能性を示唆している。マトリックスメタロプロテアーゼ 12 (MMP12) をエンコードする遺伝子などの単一遺伝子が、肺機能の低下と関連することが明らかになっている²⁸。いくつかのゲノムワイド関連解析から、ヘッジホッグ相互作用蛋白質遺伝子とともに、 α -ニコチン性アセチルコリン受容体に関連する遺伝子、さらには、その他の 1、2 種類の遺伝子についても関与が示されている。しかしながら、COPD および肺機能に関する解析、ゲノムワイド関連解析、ならびに、候補遺伝子解析で一貫した結果はまだ得られていない²⁹⁻³³。

年齢と性別

年齢は COPD の危険因子としてあげられることが多い。健康人の全加齢が COPD につながるのか否か、あるいは、年齢が生涯の累積曝露量の総量を反映するか否かについては不明である。これまで、ほとんどの研究が、COPD の有病率および死亡率は、女性より男性の方が高いことを示していた。しかし、近年、先進国では、COPD 有病率に男女差はほとんどないという結果が得られており^{18,34}、これは喫煙パターンの変化を反映しているものと考えられる。また、一部の研究では、男性よりも女性の方がタバコの煙の影響を受けやすいことが示唆されている³⁵⁻³⁸。

肺の成長・発達

肺の成長は、胎児期の発生過程、出生、ならびに、小児期および青年期の曝露と関連する^{39,40}。成長後の肺機能の最高値が低い場合（スパイロメトリーで測定）、COPD の発症リスクが高い症例として同定できることがある⁴¹。胎児期・小児期に肺の成長に影響する全ての因子が、COPD 発症の危険因子を高める可能性がある。例えば、大規模研究とメタ解析により、出生児体重と成人時の FEV₁ に正の相関があることが確認されている⁴²。また、いくつかの研究で、早期小児期における肺感染症の影響が確認されている。

ある研究では、「小児期易障害性因子」と名付けられた、若年期に認められるいくつかの因子が、若年成人期における肺機能を予測する上で、喫煙量が多いことと同じくらい重要であることを明らかにしている⁴³。

粒子への曝露

世界各国で、タバコ喫煙は、最もよく認められる COPD 危険因子である。喫煙者では、非喫煙者に比べて、呼吸器症状や肺機能異常が多く認められ、FEV₁ の年間低下率や COPD による死亡率も高い⁴⁴。タバコ以外の喫煙（パイプ、葉巻、水パイプなど⁴⁵）、およびマリファナの吸引⁴⁶も、COPD の危険因子である^{47,48}。タバコの煙への受動的な曝露（間接喫煙：ETS）も粒子状物質やガスの総吸入量を高めることにより、呼吸器症状⁴⁹や COPD⁵⁰の原因になる可能性がある^{51,52}。妊娠中の喫煙も胎児期の肺の成長・発達過程、そしておそらくは免疫系のプライミングに影響し、胎児のリスクを上げる可能性がある^{53,54}。

職業上の曝露は、COPD において過小評価されている危険因子である⁵⁵⁻⁵⁷。これらの曝露物質には有機・無機粉塵、化学物質、煙が含まれる。30~75歳の成人10,000人近くを対象とした、米国の大規模集団に基づく研究である NHANES（国民健康栄養調査）Ⅲ調査の解析では、職業上の曝露による COPD 発症は、COPD 全体の19.2%、非喫煙者では31.1%と推定された⁵⁸。これらの推定値は、COPD と一致する症状または機能障害の10~20%は、職業上での曝露が原因であるとする米国胸部学会による報告⁵⁹と一致している。規制があまり整備されていない地域では、欧州や北米における研究で報告されているよりも、職業上の曝露のリスクがはるかに高い可能性がある。

木材、動物の糞、作物の残留物、石炭を直火あるいは十分な機能のないストーブで使用すると、高度の屋内大気汚染につながる。換気が不十分な住居でのバイオマス燃料を用いた調理および暖房による屋内大気汚染が、重要な COPD 危険因子であることを示すエビデンスが引き続き蓄積されている⁶⁰⁻⁶⁶。世界中で30億人近くの人々が、調理や暖房などの家庭での用途に、バイオマス燃料や石炭を主なエネルギー源として使用しているため、このリスクを有する人々の数は極めて多い^{63,67}。

都市部における高レベルの大気汚染は、心臓や肺に疾患のある人にとって非常に危険である。COPD 発症における屋外大気汚染の役割は明らかではないが、喫煙に比べるとその役割は小さいと考えられる。また、単一の大気汚染物質への長期曝露の影響を評価するのは困難である。しかしながら、化石燃料の燃焼、主に都市部における自動車・オートバイからの排気は、呼吸機能の低下と関連している⁶⁸。短期高レベルの曝露と長期低レベルの曝露の相対的な影響についてはまだ解明されていない。

社会・経済的状況

貧困が COPD の危険因子であることは明らかだが、貧困のいかなる側面が影響を及ぼすのかは不明である。COPD の発症リスクは、社会・経済的地位と負の相関関係にあることを示す有力なエビデンスが得られている⁶⁹。しかし、このような傾向が、屋内外の大気汚

染物質への曝露、人が密集した環境、栄養不良、感染症、または、社会経済的地位の低さと関連するその他の因子を反映しているか否かは不明である。

喘息 / 気道過敏性

喘息が COPD 発症の危険因子である可能性はあるが、その確固たるエビデンスはない。気道閉塞性疾患に関するツーンソンの疫学的研究において長期コホートの報告では、喫煙について調整すると、成人の喘息患者では、喘息がない場合に比べて、長期間にわたる COPD 発症のリスクが12倍も高いことが示された⁷⁰。喘息患者を対象とした別の縦断的研究では、約20%の被験者が不可逆的気流閉塞および拡散能の低下が示された⁷¹。また、別の縦断的研究では、一般集団において、自己報告による喘息は FEV₁ の過度の低下と関連することが示された⁷²。欧州共同体呼吸器健康調査 (ECRHS) では、気道過敏性 (人口寄与危険度は15%) が喫煙 (人口寄与危険度は39%) に次いで重要な COPD 危険因子であることが示されている⁷³。それでもなお、非喫煙者の喘息患者と、喫煙者の非喘息患者における慢性的な気流閉塞の病理は大きく異なり、同程度の肺機能低下が認められる場合でも、この2つの疾患単位は依然として異なるものであることが示唆される⁷⁴。しかし、COPD と喘息を臨床的に鑑別することは容易ではないと考えられる。

喘息の臨床的診断を受けていない場合も気道過敏性が認められる可能性はあり、地域住民対象の研究⁷⁵でも、この徴候が独立した COPD 予測因子であることが示されている。また、気道過敏性は、軽度 COPD 患者において、肺機能の過度の低下に関するリスクの指標でもあることが明らかになっている⁷⁶。

慢性気管支炎

Fletcher らによる先駆的研究では、慢性気管支炎は肺機能の低下に関連しなかった⁷⁷。しかし、その後の研究で、粘液の過剰分泌と FEV₁ 低下の間に関連性が認められ⁷⁸、また、喫煙習慣のある若年成人において、慢性気管支炎が COPD 発症リスクの増加と関連することも示されている^{79,80}。

感染症

小児期に重度の呼吸器感染症の既往がある場合、これは成人期における肺機能の低下および呼吸器症状の増加と関連する^{39,73}。感染症に対する感受性は、COPD 増悪の要因となりうるが、COPD 発症にいかなる影響を及ぼすかは不明である。

HIV 感染が喫煙関連肺気腫の発症を促進することが示されている⁸¹。また、結核が COPD 危険因子であることが明らかになっている^{82,83}。さらに、結核は、COPD の鑑別診断および潜在的合併症の双方にあげられている^{83,84}。

病理, 病因, 病態生理

吸入されたタバコの煙やバイオマス燃料の煙など他の有害粒子が肺の炎症を誘発する。これは正常な反応であるが、COPD を発症する患者ではこの反応が増強されていると思われる。この慢性的な炎

症反応により、肺胞組織が破壊され (肺気腫につながる)、正常な修復・防御メカニズムが阻害される (末梢気道の線維化につながる) 場合がある。こうした病理学的変化が、エアートラッピングや進行性の気流閉塞につながる。以下に、COPD における病理学的変化、その細胞・分子メカニズム、そしてこれらの変化がいかにして生理的異常や COPD に特徴的な症状を引き起こすかについて概説する⁸⁵。

病理

気道、肺胞および肺血管で COPD に特徴的な病理学的変化が認められる⁸⁶。病理学的変化には、さまざまな肺の部位における特異的炎症細胞数の増加を伴う慢性炎症と、損傷・修復の繰り返しによる構造的変化が含まれる。一般的に、気道の炎症性・構造的変化は疾患の重症度とともに増加し、禁煙後も持続する。

病因

COPD 患者の呼吸器の炎症は、タバコの煙などの慢性的刺激に対する呼吸器の正常な炎症反応が増強されたものと思われる。このように炎症反応が増強されるメカニズムは、まだ解明されていないが、遺伝的に決定付けられている可能性がある。喫煙歴がなくても COPD 発症の可能性はあることは明らかだが、そのような患者の炎症反応の特徴は不明である。酸化ストレスおよび肺における過剰なプロテアーゼによって、肺の炎症反応がさらに増強され、同時に、このメカニズムによって、COPD に特徴的な病理学的変化を引き起こされる。肺の炎症は禁煙後も持続することがわかっており、自己抗原および微生物の存続が要因である可能性が考えられるが、メカニズムは不明である⁸⁷。

酸化ストレス: 酸化ストレスは、COPD の重要な増強メカニズムの可能性もある⁸⁸。酸化ストレスのバイオマーカー (過酸化水素、8-イソプロスタンなど) は、COPD 患者の呼気凝縮液、喀痰、全身循環系で増加している。酸化ストレスは、増悪時にはさらに増加する。

タバコの煙や他の吸入粒子によりオキシダントが生成され、マクロファージや好中球などの活性化された炎症細胞から放出される¹²。また、COPD 患者では、さまざまな抗オキシダント遺伝子を調節する Nrf2 という転写因子が減少した結果、内因性の抗オキシダントが減少する可能性もある⁸⁹。

プロテアーゼ-アンチプロテアーゼ不均衡: COPD 患者の肺では、結合組織の構成要素を分解するプロテアーゼと、それを防御するアンチプロテアーゼの間のバランスが乱れていることを示す確固たるエビデンスが存在する。COPD 患者では、炎症細胞および上皮細胞から放出される数種のプロテアーゼが増加している。また、それらが相互作用している可能性があることを示すエビデンスが蓄積されつつある。プロテアーゼによるエラスチン (肺胞の結合組織の主要構成要素) の分解は、肺気腫の重要な特徴と考えられており、また、このような変化は不可逆的である可能性が高い。

炎症細胞: COPD の特徴として、CD8+ リンパ球 (細胞毒性 T 細胞、Tc1 細胞) の増加を伴う特異的な炎症パターンがあげられるが、これは喫煙者の COPD のみに認められる⁸⁵。これらの細胞は、好中

球およびマクロファージとともに、炎症性のメディエーターおよび酵素を放出し、気道、肺胞および肺血管の構成細胞と相互作用する⁹⁰。

炎症メディエーター：COPD 患者においてさまざまな炎症メディエーターが増加することが示されている⁹¹が、これらのメディエーターは循環系から炎症細胞を誘引し（走化性因子）、炎症プロセスを増強し（炎症性サイトカイン）、構造的変化を誘発する（成長因子）⁹²。

COPD と喘息の炎症の違い：COPD と喘息は、どちらも呼吸器の慢性炎症を伴う疾患であるが、これらの疾患に関連する炎症細胞や炎症メディエーターが異なるため、生理学的影響や症状、治療反応性に違いが生じる⁷⁴。COPD 患者が、喘息に一致する特徴を呈することや、好酸球の増加を伴う混合タイプの炎症パターンを示すこともある。

病態生理

現在では、COPD の基礎的な疾患プロセスがどのように特徴的な生理学的異常・症状につながるのかが、かなり解明されている。例えば、FEV₁の低下は末梢気道における炎症および狭窄が原因である。また、肺気腫による肺胞破壊は、気流閉塞およびガス交換能の低下につながる。

気流閉塞とエアートラッピング：末梢気道の炎症の程度、線維化、内腔浸出液は、FEV₁および FEV₁/FVC 率の減少と相関があり、おそらく COPD に特徴的な加速された FEV₁の減少とも相関している⁹⁰。この末梢気道の閉塞により、呼気時のエアートラッピングが進行し、過膨張となる。肺気腫は FEV₁の減少よりもガス交換の異常と深く相関しているが、一方、呼気時のエアートラッピングに関係している。これは、疾患が進行し、末梢気道への肺胞の接着が破壊されている時に顕著である。肺過膨張は最大吸気量を減少させるため機能的残気量が増加する。これは、特に運動時に認められ（動的過膨張）、呼吸困難の増加や運動能の制限につながる。これらの要素は、呼吸筋が元来有する収縮力を低下させ、これが局所的な炎症誘発性サイトカインのアップレギュレーションにつながる。肺過膨張は COPD の発症初期に発生し、労作性呼吸困難に至る主要メカニズムと考えられる^{93,94}。末梢気道に作用する気管支拡張薬には、エアートラッピングを抑制する作用があり、それによって、肺容量が減少し、症状および運動能が改善する⁹³。

ガス交換異常：ガス交換異常は、低酸素血症および高炭酸ガス血症につながり、いくつかのメカニズムで COPD に関連している。一般的に、COPD が進行するにつれて、酸素と二酸化炭素のガス交換能は低下する。駆動力の低下によって換気機能も低下する可能性がある。重度の閉塞および過膨張、ならびに呼吸筋障害により呼吸仕事量が増加し、これに由来する換気機能の低下も生じた場合、二酸化炭素の貯留につながるおそれがある。肺胞換気の異常と肺血管床の減少により、V_A/Q 異常がさらに増悪する⁹⁵。

粘液の過分泌：慢性湿性咳嗽につながる粘液の過分泌は慢性気管支炎の特徴であり、必ずしも気流閉塞と関係するわけではない。反対に全ての COPD 患者が、症状を伴う粘液の過分泌をもつわけでは

ない。粘液の過分泌は、杯細胞の増生および粘膜下腺の肥大に起因するものであり、タバコの煙などの有害物質による慢性的な気道刺激に反応して生じる。粘液の過分泌にはいくつかのメディエーターとプロテアーゼが関与しており、その多くが上皮成長因子受容体（EGFR）の活性化を通じて作用を発揮する⁹⁶。

肺高血圧症：肺高血圧症は、COPD 後期に発症する可能性がある。主に、小肺動脈の低酸素性血管収縮に起因し、最終的に内膜過形成や、後に、平滑筋の肥厚や過形成といった構造的変化につながる⁹⁷。肺血管では、気道で認められるものと同様の炎症反応が生じており、また、内皮細胞の機能不全を示すエビデンスも得られている。肺気腫でみられる肺毛細血管床の損失も、肺循環系の圧力の増加に関連している可能性がある。進行性の肺高血圧症は、右室肥大につながり、最終的には右心不全につながる可能性がある。

増悪：COPD 患者では、細菌・ウイルスへの感染（両方存在する可能性がある）、環境汚染物質、あるいは未知の因子によって誘発される、呼吸器症状の増悪が多く生じる。細菌・ウイルスによって増悪を生じた患者は、炎症の亢進を伴う特徴的な反応を示す。呼吸器系の増悪時には、呼気流量の減少を伴う肺過膨張およびエアートラッピングの増大がみられ、これらが呼吸困難の増加の原因となっている⁹⁸。また、V_A/Q 異常がさらに進行し、低酸素血症を生じる可能性もある⁹⁹。その他の疾患（肺炎、肺血栓塞栓症、急性心不全など）が、COPD 増悪と類似していることがあり、また、COPD 増悪をさらに進行させるおそれもある。

全身的影響：COPD 患者の多くが併存症を有し、それらが QOL や生存率に大きな影響を与えていることについて、認識が高まりつつある¹⁰⁰。気流閉塞および特に肺過膨張は心機能やガス交換能に影響を及ぼす¹⁰¹。循環系の炎症メディエーターは、骨格筋量の減少および悪液質につながる可能性があり、また、これらが、虚血性心疾患、心不全、骨粗鬆症、正球性貧血、糖尿病、メタボリックシンドロームおよび抑うつなどの併存症を引き起こしたり、悪化させたりする可能性もある。

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

第2章

診断および評価

第2章：診断および評価

キーポイント：

- 呼吸困難、慢性咳嗽、喀痰を有する患者、COPD 危険因子への曝露歴のある患者などに対して、COPD の臨床診断を考慮すべきである。
- この臨床的な状況で診断を行うためには、スパイロメトリーが必要である。気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC が0.70未満である場合、持続的な気流閉塞があるものとみなされ、COPD と診断される。
- COPD 評価の目的は、この疾患の重症度を判定することである。COPD 重症度には、気流閉塞の程度、患者の健康状態への影響、および将来的な事象（増悪、入院、死亡など）のリスクが含まれる。
- COPD 患者は、心血管系疾患、骨格筋機能障害、メタボリックシンドローム、骨粗鬆症、抑うつ、肺癌などの併存症を有することが多い。これらの併存症が、気流閉塞が軽度、中等度、重度の患者のいずれにも起こりうること、また、併存症が独立して死亡や入院のリスクに影響する可能性があることを考えると、併存症に関する検査を積極的にを行い、発症が確認された場合は適切に治療すべきである。

診断

呼吸困難、慢性咳嗽、喀痰を有する患者、COPD 危険因子への曝露歴のある患者などに対して、COPD の臨床診断を考慮すべきである（表2-1）。この臨床的な状況で診断を行うためには、スパイロメトリーが必要である。気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC が0.70未満である場合、持続的な気流閉塞があるものとみなされ、COPD と診断される。

スパイロメトリーによる判定では、従来通り、気管支拡張薬投与後の固定比率、 FEV_1/FVC が0.70未満である場合に気流閉塞があるものとみなされる。この判定方法は簡潔で、予測値とは独立しており、多数の臨床試験で採用されている。このレポートに記載されている治療ストラテジーの大部分が、こうした試験で得られたエビデンスに基づくものである。呼吸器系以外が専門の多忙な臨床医にとって、診断の簡潔さと一貫性は重要である。

COPD の診断および重症度の評価には、気管支拡張薬投与後のスパイロメトリーが必要であるが、気流閉塞の可逆性の程度（例：気管支拡張薬またはコルチコステロイドを投与する前および後の FEV_1 測定）は、もはや推奨されていない。COPD の診断、喘息との鑑別診断、または気管支拡張薬やコルチコステロイドの長期投与に対する反応性の予測に、気流閉塞の可逆性の程度が有用であることは証明されていない。

表2-1. COPD を疑う重要な指標

40歳以上で、次の指標のいずれかが認められる場合には、COPD を考慮してスパイロメトリーを実施する。これらの指標だけで診断を確定することはできないが、複数の指標が認められるならば、COPD である可能性は高くなる。COPD の確定診断にはスパイロメトリーが必要である。

呼吸困難： 進行性である（経時的に悪化する）。
通常、労作時に悪化する。
持続的である。

慢性の咳： 間欠性の場合もあり、乾性の場合もある。

慢性の喀痰： どのような形であっても慢性の喀痰が認められれば、COPD である可能性がある。

危険因子に対する曝露歴：

タバコの煙（その地域で一般的な製品を含む）。
家庭での調理や暖房の燃料による煙。
職業上の粉塵や化学物質。

COPD の家族歴

一般住民に対するスクリーニング検査としてのスパイロメトリーの有用性については賛否両論がある。 FEV_1 と FVC からは双方とも喫煙歴とは無関係に全死亡率と関連性があり、また、肺機能の異常からは肺癌リスクの高い喫煙者のサブグループを特定することができる。こうした事実に基づいて、国際的な健康評価ツールとしてスパイロメトリーによるスクリーニング検査を実施すべきであるとの論議がされている^{102,103}。しかし、スパイロメトリーによるスクリーニング検査が顕著な症状を呈する前に特定される COPD 患者の管理方針の決定および COPD の転帰の改善に有効であることを示すデータはない¹⁰⁴。したがって、GOLD は、積極的な患者の発見は推奨するが、スパイロメトリーによるスクリーニング検査は推奨するわけではない。

気流閉塞の定義に FEV_1/FVC 固定比率を用いる方が、 FEV_1/FVC の予測値下限（LLN）に基づくカットオフ値を用いるよりも、高齢者の COPD 診断率が高くなり¹⁰⁵、45歳未満の若年成人では、特に軽度患者の場合に診断率が低くなる¹⁰⁶。 FEV_1/FVC の LLN は正規分布に基づく値で、健常者集団の下位5%を異常と分類する。科学的な見地から、COPD の診断にはこれらの基準のうちどちらが正しいか判断することは難しい¹⁰⁷。また、この2つの方法に基づく臨床診断を比較した研究はない。しかし、気管支拡張薬投与後の FEV_1 を用いた有効な予測式の選択によって LLN は大きく異なる。また、LLN の使用の妥当性を検討する縦断的研究や、喫煙が COPD の主要原因ではない集団を対象とした予測式に関する研究も実施されていない。固定比率を診断基準として用いた場合、スパイロメトリーは COPD の臨床的診断のための1つのパラメータであり、症状や危険因子なども考慮されることから、誤診や過剰治療のリスクは限定される。

症状

COPD の特徴的な症状として、慢性的かつ進行性の呼吸困難、咳嗽、および喀痰があげられる。慢性的な咳嗽および喀痰は、気流閉塞より何年も前に発生する可能性がある。これらの症状を呈する患者、特に COPD 危険因子に曝露している患者に対しては、根本的原因を追及する検査を行い適切な介入をするべきである。一方、慢性的な咳嗽や喀痰が認められないにもかかわらず、顕著な気流閉塞が発生していることもある。COPD は気流閉塞に基づいて定義されるが、実際に診療を受けるかどうか（すなわち、診断されるかどうか）は、通常、症状が患者の日常生活に与える影響によって決まる。患者は慢性的な症状のため、または増悪が発生してから、診察を受けると考えられる。

呼吸困難：呼吸困難は COPD の基本的な症状であり、この疾患に関連する身体障害や不安の主要原因である。通常、COPD 患者は呼吸困難を「呼吸しづらくなった」「重苦しい」「空気が足りない感じがする」「息切れする」と表現する¹⁰⁸。しかしながら、呼吸困難を表現する言葉は、個人や文化によって異なる¹⁰⁹。

咳嗽：慢性的な咳嗽は、COPD の最初に現れることが多い症状であるが¹¹⁰、患者は喫煙や環境的な曝露のせいだと考えて軽視していることが多い。最初のうちは間欠的であるが、その後毎日みられるようになり、1 日中続くことも多くなる。COPD における慢性的な咳嗽は、乾性咳嗽の場合もある¹¹¹。場合によっては、顕著な気流閉塞があるのに咳嗽がみられないこともある。表 2-2 には、慢性咳嗽のその他の原因をいくつか示している。

喀痰：COPD 患者は咳発作の後、粘り気の強い少量の痰を生じることが多い。2 年連続して 1 年間に 3 ヶ月以上、常に喀痰がみられることが（他に喀痰の原因となる疾患がない場合）、慢性気管支炎の疫学的定義であるが¹¹²、これは、必ずしも COPD 患者の喀痰の状況を反映しておらず、いくらかあいまいな定義である。患者が喀痰を咳出せずに飲み込んでいる可能性もあり、喀痰咳出の習慣が文化や性別によって著しく異なるため、喀痰の評価は難しい場合が多い。大量の痰がみられる患者では、潜在的に気管支拡張症を有する可能性がある。

表 2-2：慢性咳嗽の原因

胸郭内

- 慢性閉塞性肺疾患
- 喘息
- 肺癌
- 結核
- 気管支拡張症
- 左心不全
- 間質性肺疾患
- 嚢胞性線維症
- 特発性の咳嗽

胸郭外

- 慢性アレルギー性鼻炎
- 上気道咳症候群 (UACS)
- 胃食道逆流
- 薬物療法 (例：ACE 阻害薬)

膿性の喀痰は炎症メディエーターの増加を反映しており¹¹³、膿性喀痰の発現から細菌による増悪の発生が特定できる¹¹⁴。

喘鳴と胸部絞扼感：喘鳴と胸部絞扼感是非特異的な症状で、日によっても異なり、1 日の間で変化する場合もある。耳で聞き取れる喘鳴は咽頭レベルで発生している場合があり、聴診時の異常を伴うとは限らない。また、胸部聴診時に吸気性あるいは呼気性喘鳴が広範囲に聞かれることもある。胸部絞扼感はしばしば激しい運動の後に起こり、限局性に乏しく、筋性で、肋間筋の等尺性収縮によって生じると考えられている。喘鳴や胸部絞扼感がないからといって COPD の診断を除外することはできず、喘鳴や胸部絞扼感があるからといって喘息であると診断できるわけではない。

重度 COPD における他の症状：重度および最重度の COPD 患者では、疲労、体重減少および食欲不振が多くみられる¹¹⁵。これらの症状は、重要な COPD 予後因子であり¹¹⁶、その他の疾患（例：結核、肺癌）の徴候である場合もあるため、常に注意を払うべきである。咳失神は、長期的な咳発作中に胸郭内圧が急速に上昇することで生じる。咳込みがひどいと、肋骨骨折を引き起こすこともある。肋骨骨折は無症状である場合もある。足首の腫脹が肺性心の発症を示す唯一の症候的指標であることもある。抑うつや不安などの症状は、COPD 患者で多く¹¹⁷、増悪や健康状態悪化のリスクの増加と関連するため、病歴に関する問診は重要である。

病歴

COPD であるとわかっている、あるいは COPD であると考えられる初診の患者の詳細な病歴では、次の点について評価すべきである。

- 危険因子への曝露：喫煙や職業上あるいは環境的な曝露など。
- 既往歴：喘息、アレルギー、副鼻腔炎、鼻ポリープ、小児期の呼

吸器感染、その他呼吸器疾患の有無。

- 家族歴：COPD もしくはその他の慢性呼吸器疾患について。
- 症状発現のパターン：通常、COPD は成人になってから発症し、大部分の患者は受診前の数年間に、息切れが増えたり、冬場になると風邪を引く回数が多くなったり、風邪が長引いたり、社会生活上支障を来すようになったことを自覚ようになる。
- 増悪または呼吸器障害での入院：増悪や呼吸器障害が COPD の増悪と特定されていなくても、患者は症状が周期的に悪化することを自覚している場合がある。
- 併存症の存在：心疾患、骨粗鬆症、骨格筋障害、悪性腫瘍などで、これらが活動制限に関与していることもある¹¹⁸。
- 患者の生活に対する COPD の影響：活動制限、失業、経済的影響、家庭生活への影響、抑うつや不安感情、福祉および性的活動などについて。
- 社会や家族からの支援。
- 危険因子を低減させる可能性：特に禁煙。

理学所見

理学所見は、COPD 患者のケアにおいては重要であるが、あまり診断には役立つ。気流閉塞の理学徴候は、通常肺機能障害が大きくなるまで現れず^{119,120}、それらの検出感度や特異性は比較的低い。COPD では多くの理学的徴候がみられるが、それらの徴候がないことを理由に、診断から COPD を除外することはできない。

スパイロメトリー

スパイロメトリーは、現在利用可能な気流閉塞の測定方法の中で最も再現性が高い客観的な方法である。最大呼気流量は、感度の高い測定方法であるが、特異性が低いため、これのみで確実な診断を行うことはできない¹²¹。スパイロメトリーでは、いかなる医療環境でも信頼性の高い測定結果を得ることが可能であり、COPD 患者のケアに携わる全ての医療従事者はスパイロメトリーに習熟すべきである。表2-3に、正確な検査結果を得るために必要な事項をいくつかまとめる。

スパイロメトリーでは、最大吸気位から強制呼出される空気量（努力肺活量、FVC）と、その際最初の1秒間で呼出される呼気量（1秒量、FEV₁）を測定し、この2つの測定値の比率（FEV₁/FVC）を算出する。また、FEV₁/FVC の代わりに、FEV₁と静的肺活量（VC）の比率、すなわち、FEV₁/VC を測定する場合もある。FEV₁/VC は、特に著しい気流閉塞が生じている場合にしばしば FEV₁/FVC より低下する。しかし、0.7というカットオフ値はここでも適用される。スパイロメトリー測定値は、年齢、身長、性別および人種に基づく予測値¹²²と比較して評価される。

図2-1A は正常な人のスパイログラムであり、図2-1B は典型的な COPD 患者のスパイログラムである。一般的に、COPD 患者では、FEV₁およびFVC の双方で低下が認められる。

表2-3. スパイロメトリーの実施において考慮すべき事項

準備

- スパイロメーターは定期的に較正する。
- スパイロメーターは、技術的なエラーを検出するために、ハードコピーを作成できるものまたはデジタル表示できるもの、あるいは不十分な検査を特定し、その理由とともに、自動的にメッセージを表示できるものを使用する。
- 検査管理者には、効率的に測定を行うことができるトレーニングが必要である。
- 測定値の過小評価および診断と管理上のミスを避けるために、検査の実施には患者の最大限の努力が必要である。

気管支拡張薬の投与

- 投与プロトコールとして、400 μg のβ₂刺激薬または160 μg の抗コリン薬の単独投与、あるいは、これらの併用が考えられる¹²²。FEV₁の測定は、短時間作用型β₂刺激薬を投与して10~15分が経過した後、また、短時間作用型抗コリン薬を投与した場合、あるいはこれらの薬剤を組み合わせると投与した場合には、投与から30~45分後に実施する。

実施

- 公表されている基準に則した方法でスパイロメトリーを実施する¹²³。
- 努力呼気曲線はギザギザせず、スムーズであるべきである。
- 記録は、呼気量がプラトーに達するまで継続する。重度 COPD 患者では15秒以上かかる場合がある。
- FVC と FEV₁は、技術的に問題のない3つの曲線から最も大きい値とする。3つの曲線間でのFVC、FEV₁の差は、5%以下もしくは100mL以下でなくてはならない。
- FEV₁/FVC 比率は、FVC と FEV₁の和が最も大きく、技術的に容認できる曲線から得るべきである。

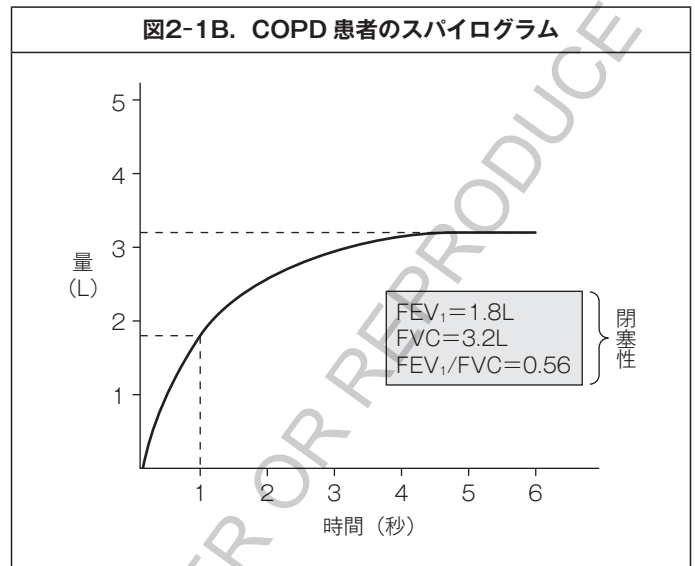
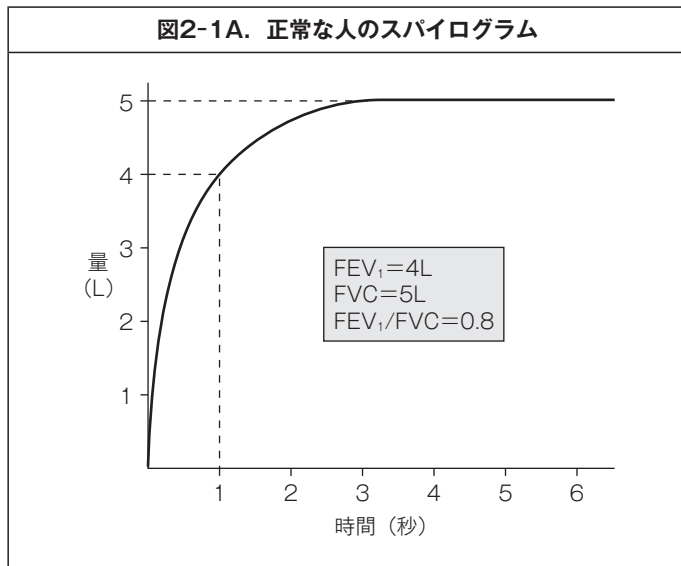
評価

- スパイロメトリーの測定値は、年齢、身長、性別、人種に基づく適切な予測値と比較して評価する。
- 気管支拡張薬投与後のFEV₁/FVCが0.70未満の場合、気流閉塞の存在が確定される。

COPD の評価

COPD 評価の目的は、最終的に治療の指針とするために、この疾患の重症度、健康状態への影響、および将来発生しうる事象（例：増悪、入院、死亡）のリスクを判定することである。この目標を達成するためには、下記の COPD 関連事項を個々に考慮すべきである。

- 現時点で患者が呈している症状のレベル
- スパイロメトリー測定値の異常の程度
- 増悪リスク
- 併存症の存在



症状の評価

COPD 患者の症状を評価に用いられる質問票で、その有効性が確認されているものがいくつかある。GOLD が推奨する質問票は、修正 British Medical Research Council (修正 MRC) 質問票および COPD アセスメントテスト (CAT) である。修正 MRC 質問票は有名なツールだが、評価の対象は息切れによる障害のみである。一方、CAT では、患者の日常生活や幸福度に対する COPD の影響を広範囲に評価する。

修正 MRC 質問票を用いた息切れの評価 (表2-4) : この質問票は、健康状態に関するその他の指標との相関性が高く⁹¹、また、将来的な死亡リスクの予測にも用いられる⁹²。

COPD アセスメントテスト (CAT) : このテストは、COPD 患者における健康状態の悪化を一次的に評価する、8項目からなるテストである¹²⁴。世界中で使用できるように開発され、妥当性が確認された翻訳版がさまざまな言語で入手できる。スコアの範囲は0から40までで、St.George 呼吸器質問票 (SGRQ) を用いて評価した健康状態と密接に相関し、また、信頼性および感度が高い¹²⁵ (<http://www.catestonline.org>)。

スパイロメトリーによる評価

表2-5に、COPD における気流閉塞の重症度の分類を示す。簡便性を高めるため、スパイロメトリー測定値には特定のカットオフ値が設定されている。また、ばらつきを最小限に抑えるために、短時間作用型吸入気管支拡張薬を適切な用量で投与した後にスパイロメトリーを実施すべきである。

しかしながら、FEV₁、症状、健康関連 QOL の低下の間には低い相関性しかない。そのことは図2-2に示すとおりである。この図は、気管支拡張薬投与後の FEV₁ に対して、健康関連 QOL をプロットしたもので^{126,127}、スパイロメトリーによる GOLD 分類を重ねている。この図は、いずれの GOLD 分類でも、健康状態は比

表2-4. 息切れの重症度を評価するための修正 MRC 質問票

あてはまるものにチェックして下さい (1つだけ)

- 修正 MRC グレード0 激しい運動をした時だけ息切れがある。
- 修正 MRC グレード1 平坦な道を早足で歩いたり、穏やかな上り坂を歩いたりする時に息切れがある。
- 修正 MRC グレード2 息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。
- 修正 MRC グレード3 平坦な道を約100メートルあるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。
- 修正 MRC グレード4 息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある。

較的良好な場合から極めて不良な場合までさまざまであることを示している。このため、標準的方法による症状の評価も必要である。

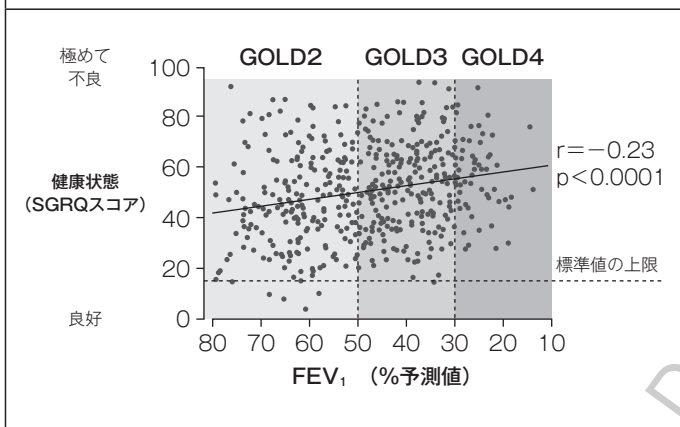
増悪リスクの評価

COPD 増悪は、呼吸器症状の悪化を特徴とする急性の事象と定義される。この悪化は通常の日間変動の範囲を超えており、薬物治療の変更を伴うものである¹²⁸⁻¹³⁰。患者によって増悪の発生頻度は大きく異なる¹³¹。頻繁な増悪 (1年間に2回以上) のリスクに関して、最も確実な予測因子は、増悪に対する治療歴である¹³²。また、気流閉塞の悪化は、増悪発生率および死亡リスクの増加と関連する。

**表2-5. COPDにおける気流閉塞の重症度分類
(気管支拡張薬投与後 FEV₁に基づく分類)**

対象：FEV ₁ /FVC が0.70未満の患者		
GOLD 1：	軽度	FEV ₁ が予測値の80%以上である
GOLD 2：	中等度	FEV ₁ が予測値の50%以上、80%未満である
GOLD 3：	重度	FEV ₁ が予測値の30%以上、50%未満である
GOLD 4：	最重度	FEV ₁ が予測値の30%未満である

**図2-2. 健康関連 QOL, 気管支拡張薬投与後 FEV₁,
スパイロメトリーによる GOLD 分類の関連性
(出典：Jones¹²⁷)**



スパイロメトリーによる GOLD 分類により分類した患者について膨大なデータが蓄積されている。これらのデータから、気流閉塞の悪化に伴って、増悪、入院および死亡のリスクが増加することがわかった。表2-6は、中期の大規模臨床試験からプロスペクティブに収集したデータに基づいて作成したものである^{132,134}。これらは、各患者にあてはまる正確な予測値から算出したものではないものの、スパイロメトリーの結果によって増悪および死亡のリスクが増加することが明示されている。概略すると、GOLD 2 (中等度の気流閉塞) に分類される患者の最大20%が、抗生物質、全身性コルチコステロイドなどの投与を要する増悪を頻繁に経験する可能性があり¹³²、さらに、GOLD 3 (重度) および GOLD 4 (最重度) の患者では増悪リスクが著しく増加する。増悪が肺機能低下や健康状態の悪化をもたらす、さらには死亡リスクを増加させることから、一般的に、増悪リスクの評価を、転帰不良のリスクの評価とみなすこともできる。

**表2-6：COPDにおけるリスク：プラセボ対照試験で
得られたデータ (TORCH^{134*}, UPLIFT^{133†}, ECLIPSE^{132‡})**

スパイロメトリーによる GOLD 分類	増悪 (年間発症率)*†‡	入院 (年間発症率)*‡	3年 死亡率*†
GOLD 1： 軽度	?	?	?
GOLD 2： 中等度	0.7~0.9	0.11~0.2	11%*†
GOLD 3： 重度	1.1~1.3	0.25~0.3	15%*
GOLD 4： 最重度	1.2~2.0	0.4~0.54	24%*

*：TORCH 試験 (Toward a Revolution in COPD Health Study)¹³⁴

†：UPLIFT 試験 (Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium Study)¹³³

‡：ECLIPSE 試験 (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints Study)¹³²

併存症の評価

COPD は、喫煙歴の長い壮年層で多く認められるため、COPD 患者の多くは、その他にも、喫煙または加齢に関連するさまざまな疾患を有する¹³⁵。また、COPD そのものが、肺以外の部位への著しい影響 (全身的影響)、すなわち、体重減少、栄養障害、および骨格筋の機能障害などをもたらす。骨格筋機能障害は、サルコペニア (筋細胞の減少) および残存細胞の機能異常の双方を特徴とする¹³⁶。その原因はさまざまであり (活動性の低下、食生活の悪化、炎症、低酸素)、COPD 患者の運動不耐性や健康状態の悪化につながる可能性がある。ここで重要なことは、骨格筋機能障害は、運動不耐性の原因のうちで治療可能なものだけということである¹³⁷。

COPD 患者に多くみられる併存症には、心血管系疾患、骨格筋機能障害、メタボリックシンドローム、骨粗鬆症、抑うつ、肺癌などがある。実際に、COPD に罹患していることが他の疾患の発症リスクを増加させる可能性もあり、このことは特に COPD と肺癌について顕著である¹³⁸⁻¹⁴¹。この関連は、よくみられるリスク因子 (例：喫煙)、感受性遺伝子の関与、または発癌性物質除去能の低下に起因するものかどうかは明らかではない。気流閉塞が軽度、中等度、重度、いずれの患者でも併存症が発症する可能性はあり¹³¹、また、COPD とは無関係に、併存症が死亡や入院に影響を及ぼす可能性もあり¹⁴²、併存症への特別な治療を行う価値がある。したがって、全ての COPD 患者で、併存症の定期的検査とそれに対する適切な治療を行うべきである。個々の併存症の診断、重症度評価および管理に関するガイドラインは、COPD 患者においても、他の全ての患者と同様である。COPD と併存症の管理については、第6章でさらに詳しく述べる。

COPD の総合的評価

個々の患者に対する COPD の影響を把握するには、症状の評価と、スパイロメトリーによる分類、増悪リスクなどを合わせて用いる。この COPD の総合的評価方法を、**図2-3**に示す。

前述のとおり、症状の評価には修正 MRC 質問票または CAT が推奨されており、修正 MRC のグレードが 2 以上である、あるいは、CAT スコアが 10 以上である場合、症状レベルが高いことが示唆される。(CAT スコアは症状の影響をより包括的に評価するため、これを優先的に使用すること。CAT が使用できない場合には、修正 MRC グレードにより、呼吸困難の影響を評価する。しかし、これらの評価ツールを併用する必要はない。)

増悪リスクの評価方法は 2 種類ある。1 つは GOLD 分類による集団ベースの方法である (**表2-5**)。GOLD 3 または GOLD 4 に分類される場合、リスクが高いことが示唆される。もう 1 つは、個々の患者が有する増悪歴に基づく方法である¹³²。過去 1 年間に 2 回以上の増悪が認められる場合、リスクが高いことが示唆される。(スパイロメトリーによる分類により評価される増悪リスクと増悪歴により評価される増悪リスクが一致しない場合、より高いリスクの評価を採用すべきである。)

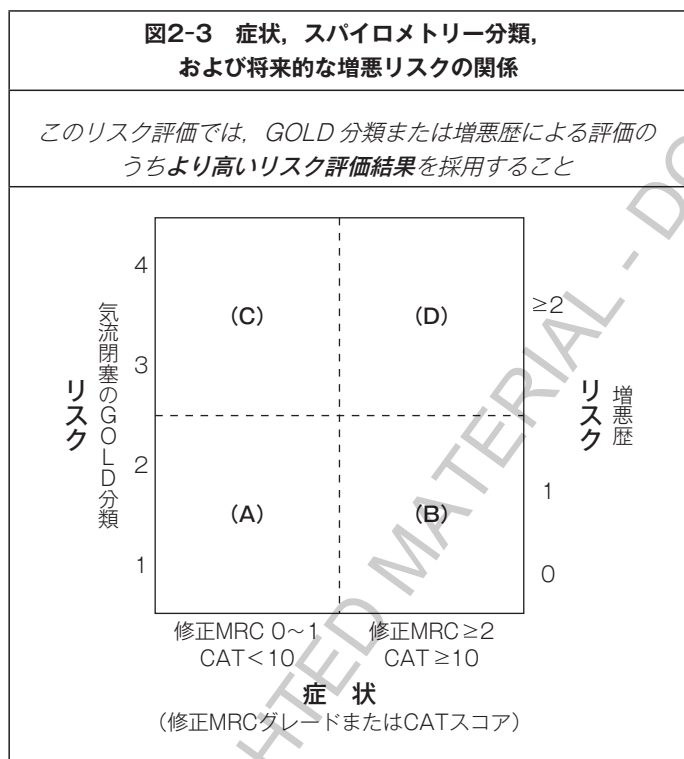


図2-3を使用するためには、最初に、修正 MRC 質問票または CAT による症状の評価を行い、左側のボックスに該当するか (修正 MRC グレードが 0 か 1 または CAT スコアが 10 未満、症状レベルは低い)、右側に該当するか (修正 MRC グレードが 2 以上または CAT スコアが 10 以上、症状レベルは高い) を判定すること。

次に、増悪リスクの評価を行い、下方のボックスに該当するか (低リスク)、上方に該当するか (高リスク) を判定すること。このリスク評価は、以下に示す 2 つの方法のいずれかによって行う。

(1) スパイロメトリーを行い、気流閉塞の GOLD 分類を判定する (GOLD 1 および 2 はリスクが低く、GOLD 3 および 4 はリスクが高いことを示す)。(2) 過去 12 ヶ月間に患者が経験した増悪の回数を評価する (0 または 1 回の場合はリスクが低く、2 回以上の場合にはリスクが高いことを示す)。これら 2 種類の方法によるリスクの評価結果が一致しないこともありうるが、そのような場合、より高いリスクの評価を採用すべきである。

例 : CAT スコアが 18 で、FEV₁ が予測値の 55% であり、過去 12 ヶ月の間に 3 回の増悪が認められた患者について評価する。CAT による症状の評価から、症状レベルが高い (CAT スコアが 10 以上) ことが示されるため、Group B または D に該当する。

スパイロメトリーでは、GOLD 2 (中等度の気流閉塞) に分類されるため、リスクが低いことが示唆されるが、過去 12 ヶ月の増悪が 3 回であるため、高リスクが示唆される。こちらのリスクはスパイロメトリーによるリスク評価よりも高く重視される。したがって、この患者は Group D に該当すると判定される。

この図に記されたカテゴリーを要約すると次のようになる

- Group A** : リスクおよび症状レベルがともに低い
 主に、GOLD 1 または GOLD 2 に分類され (気流閉塞が軽度または中等度)、または 1 年間の増悪が 0 か 1 回で、なおかつ、修正 MRC グレードが 0 か 1 または CAT スコアが 10 未満である。
- Group B** : リスクが低く、症状レベルは高い
 主に、GOLD 1 または GOLD 2 に分類された (気流閉塞が軽度または中等度)、または 1 年間の増悪が 0 か 1 回で、なおかつ、修正 MRC グレードが 2 以上または CAT スコアが 10 以上である。
- Group C** : リスクが高く、症状レベルが低い
 主に、GOLD 3 または GOLD 4 に分類された (気流閉塞が重度または最重度)、または 1 年間の増悪が 2 回以上で、なおかつ、修正 MRC グレードが 0 か 1 または CAT スコアが 10 未満である。
- Group D** : 増悪リスクおよび症状レベルがともに高い
 主に、GOLD 3 または GOLD 4 に分類された (気流閉塞が重度または最重度)、または 1 年間の増悪が 2 回以上で、なおかつ、修正 MRC グレードが 2 以上か CAT スコアが 10 以上である。

この分類システムを裏付けるエビデンスとして次のようなデータが得られている。

- 増悪リスクが高い患者は、GOLD 3または4に分類される傾向（気流閉塞が重度または最重度、**図2-3**）があり、増悪歴により極めて正確に特定することができる¹³²。
- 増悪率の増加は、FEV₁の低下速度¹⁴³、および健康状態のさらなる悪化と関連している¹⁴⁴。
- 10以上のCATスコアは、健康状態の顕著な悪化と関連する¹⁴⁵。

GOLD 3および4に分類される患者では、頻繁な増悪が認められない場合でも、入院および死亡のリスクは高いと考えられる（**図2-3**）。こうした重要なリスクが高いということは、このGOLD分類が「高リスク」グループであることの根拠となる。

潜在的な併存症に関する評価と合わせた、このような方法は、COPDの複雑性を反映しており、今まで疾患重症度を判定するために行われてきた気流閉塞の一元的な評価より優れている。また、このような方法は、第4章に記載する個別化管理の指針の基礎となる。

追加検査

COPDの診断および評価において、下記の追加的な検査を検討することもできる。

画像検査 胸部X線はCOPD診断の確定において有用ではない。しかし、他疾患の診断の除外および呼吸器系疾患（例：肺線維症、気管支拡張症、胸膜疾患）、骨格系疾患（例：脊柱後側弯症）、心疾患（例：心肥大）などの重大な併存症の確定には有用である。COPDによるX線写真上の変化として、肺過膨張所見（胸部側面像での横隔膜の平坦化、胸骨後腔の容積増大）、肺の透過性亢進、血管像の狭小化などがある。胸部コンピュータ断層撮影（CT）をルーチンで行うことは推奨しない。しかし、COPDの診断が疑わしい場合、CTが鑑別診断に役立つこともある。さらに、肺容量減量手術などの外科手術が予定されている場合、気腫化の分布は外科的適応の最も重要な決定因子の1つであるため、胸部CTが必要となる¹⁴⁶。

肺容量および拡散能 COPD患者には発症初期からエアートラッピング（残気量の増加）が生じており、さらに、気流閉塞が進むにつれて、静的過膨張（総肺容量の増加）が生じる。このような変化は体プレシモグラフィによって検出でき、これより精度は落ちるものの、ヘリウム希釈法による肺容量測定でも検出できる。これらの測定はCOPD重症度の確認に役立つが、患者の管理には必須ではない。肺拡散能（DL_{CO}）の測定は、COPDにおける肺気腫の機能的影響に関する情報を示し、気流閉塞の程度と息切れの強さが不釣り合いだと思われる患者では有用である場合が多い。

酸素飽和度測定および動脈血ガス測定 パルスオキシメーターにより患者の酸素飽和度を測定し、酸素補充療法の必要性を検討することができる。FEV₁が予測値の35%未満であるか、あるいは呼吸不全または右心不全を示唆する臨床的徴候を呈する安定期の患者全てに対して、パルスオキシメーターによる評価を実施すべきである。末梢血の酸素飽和度が92%未満の場合、動脈血ガスを測定すべきである¹⁴⁷。

α-1アンチトリプシン欠損症のスクリーニング WHOは、α-1アンチトリプシン欠損症の有病率が特に高い地域出身のCOPD患者に対して、この遺伝子疾患に関するスクリーニングを実施することを推奨している¹⁴⁸。しかし、この疾患の患者の大部分が若年期（45歳未満）に下葉に肺気腫を発症する。この患者の家族が特定でき、家族のスクリーニングは適切なカウンセリングに有用である。α-1アンチトリプシンの血中濃度が正常値の15~20%を下回る場合、ホモ接合体性のα-1アンチトリプシン欠損症が強く示唆される。

運動負荷試験 自己ペースでの歩行距離（self-paced walking distance）の低下¹⁴⁹、または検査室での漸増運動負荷試験によって¹⁵⁰、客観的に評価した運動能障害は、健康状態に関する有力な指標であり、予後の予測因子である¹⁵¹。歩行試験は、障害の評価に有用であり、呼吸リハビリテーションの効果の評価に用いられる。シャトル歩行試験（歩行速度の調整あり）^{152,153}および6分間歩行試験（歩行速度の調整なし）¹⁵⁴の双方も使用できる。自転車エルゴメーターやトレッドミルエルゴメーターを用いた検査室での試験により、併存症の存在や他疾患（例：心疾患）を特定することができる。運動能の評価よりも身体活動性のモニタリングの方が予後に關してより関連性が高いと考えられる¹⁵⁵。身体活動性のモニタリングは、加速度計や、マルチセンサーを搭載した機器を用いて行う。

複合スコア FEV₁、運動耐容能（歩行距離や最大酸素摂取量によって評価される）、体重、動脈血酸素分圧の低下などの複数のパラメータから、死亡リスクの高い患者を特定する。これらのパラメータの大部分を組み合わせてCOPDの重症度を確認する比較的簡単なアプローチが提案されている。BODE法では、単一のスコアによる評価に比べて、将来的な生存率の優れた予測因子である複合スコア（BMI、Obstruction [閉塞性障害]、Dyspnea [呼吸困難]、Exercise [運動能]）が得られる¹⁵⁶。評価ツールとしてのBODE法の特性については現在検討されているところである。運動負荷試験を含まない、さらに簡便な方法も提案されているが、いずれの方法に関しても、あらゆる重症度の患者を対象に、さまざまな臨床的状況の下で、日常的な臨床使用に適することを検証する必要がある^{157,158}。

鑑別診断

慢性喘息患者の中には、現行の画像診断や生理学的検査では、COPDと明確に区別できない場合がある。したがって、このような患者には、喘息とCOPDが併存しているとみなす。これらの場合、抗炎症薬の使用やその他の治療等、個々に合った管理が現実的である。その他の疾患では、通常、COPDとの鑑別は容易である（**表2-7**）。

表2-7 COPDの鑑別診断

診断	特異的所見
COPD	中年期に発症。 緩徐に進行する症状。 タバコ喫煙歴またはその他のタイプの煙への曝露歴。
喘息	若年期に発症（しばしば小児期）。 症状の日間変動が大きい。 夜間 / 早朝に症状の悪化がみられる。 アレルギー、鼻炎、湿疹が併存。 喘息の家族歴。
うっ血性心不全	胸部X線にて心拡大と肺水腫。 肺機能検査にて拘束性障害、気流閉塞はない。
気管支拡張症	多量の膿性痰。 一般に細菌感染を伴う。 胸部X線やCTにて気管支拡張、気管支壁肥厚。
結核	全年齢に発症。 胸部X線にて肺浸潤。 微生物学的検査にて確定。 高い地域性の結核有病率。
閉塞性細気管支炎	若年期に発症、非喫煙者。 関節リウマチの既往歴または急性粉塵曝露歴。 肺または骨髄の移植術後。 呼気時のCTにて低吸収領域。
びまん性汎細気管支炎	主にアジア系の患者にみられる。 患者の大部分が男性で非喫煙者。 ほぼ全例が慢性副鼻腔炎を有する。 胸部X線や高分解能CTにてびまん性小葉中心性結節陰影と過膨張。
これらの所見は各疾患に特徴的なものであるが、必ずしも全ての症例に認められるものではない。例えば、喫煙歴のない人がCOPDを発症することもある（特に喫煙よりも重要な他の危険因子がある開発途上国の場合）。喘息は成人や高齢者においても発症することがある。	

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

第3章

治療オプション

第3章：治療オプション

キーポイント：

- 喫煙習慣のある COPD 患者の場合、禁煙することが極めて重要である。薬物療法やニコチン代替療法により長期禁煙率は確実に高くなる。
- 適切な薬物療法によって COPD の症状が軽減し、増悪の発生頻度や重症度が低下し、健康状態や運動耐容能を改善することが可能である。
- 今のところ、既存の COPD 治療薬で長期的な肺機能低下を改善することが決定的に示されているものはない。
- 薬物療法のレジメンは、患者ごとに症状の重症度、増悪リスク、薬剤の入手可能性、および薬剤への反応性に基づき決定する必要がある。
- 全ての COPD 患者にインフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの接種を行うべきである。特に高齢者や重症患者、心疾患を併存症として有する患者には、こうしたワクチン接種の効果が高いと考えられる。
- 自己ペースでの平地歩行で息切れを呈する患者全員に対してリハビリテーションを行うべきである。リハビリテーションは症状の改善、QOL の向上、および日常的活動への身体的・精神的な参加の促進につながる。

禁煙

禁煙は COPD の自然歴に対する影響力が最も大きい介入である。長期の多施設共同試験における禁煙の評価では、有効な資源と時間を確保して禁煙を行う場合、25% の長期禁煙率が達成されることが示されている¹⁵⁹。

禁煙のための薬物療法

ニコチン代替品：ニコチン代替療法は、いかなる剤型であっても（ニコチンのガム、吸入剤、鼻スプレー、貼付剤、舌下錠、トローチ剤など）長期禁煙率を確実に増加させ¹⁶⁰⁻¹⁶²、その効果はプラセボと比較して有意に高い。これらの代替品の効果を最大限に発揮するためには適正な使用方法を患者に指導する必要がある。ニコチン代替療法が医学的に禁忌となるのは、不安定期の冠動脈疾患、および未治療の消化性潰瘍を有する患者、ならびに最近心筋梗塞または脳卒中を発症した患者である¹⁶³。ニコチンガムを長く噛み続けると唾液が分泌され、口腔粘膜から吸収されずに飲み込まれるため、吸収量が少なくなり、悪心が生じる可能性がある。また、酸性飲料、特にコーヒーやジュースなどのソフトドリンクはニコチンの吸収を妨げることがわかっている。

薬物療法：バレニクリン¹⁶⁴、ブプロピオン¹⁶⁵、およびノルトリブ

チリンは長期禁煙率を高めることが知られているが^{161,163,166}、これらの薬剤は禁煙支援のための介入プログラムの一環として使用すべきであり、単独で使用すべきではない。また、これらの薬剤に関してはさらなる研究が必要ではあるものの、カウンセリングとサポートによる無作為比較試験において徐放性ブプロピオン単独による1年禁煙率は30%であり、徐放性ブプロピオンとニコチンパッチの併用では35%であることが示された¹⁶⁵。降圧剤であるクロニジンは副作用があるためその有効性は限定的である¹⁶¹。

喫煙およびタバコ依存症の治療に関する勧告事項を表3-1にまとめた。

**表3-1. 喫煙とタバコ依存症の治療：
診療ガイドライン—主な知見と勧告事項¹⁶⁰**

- タバコ依存症は、長期間または生涯禁煙が達成されるまで繰り返し治療を必要とする慢性的な疾患である。
- タバコ依存症には有効な治療法があり、喫煙者全員にこれらの治療法を行うべきである。
- 医師および医療機関は、全ての診察時に、全ての喫煙者の特定、記録、治療を一貫して行うことを制度化する必要がある。
- 短時間の禁煙カウンセリングは有効であるため、喫煙者全員に対して医療従事者との接触機会には必ずアドバイスを提供すべきである。
- タバコ依存症に対するカウンセリングの集中度とその効果の間には強い相関関係が認められる。
- 特に有効なカウンセリングとして次の3種類の方法が知られている：実践的カウンセリング、治療の一環として行われる社会的支援、および治療とは別に行われる社会的支援。
- タバコ依存症の薬物療法で第一選択薬として使用されるのは、バレニクリン、徐放性ブプロピオン、ニコチンガム、ニコチン吸入薬、ニコチン鼻スプレー、およびニコチンパッチである。これらの薬剤は有効であり、禁忌でない限りこのうちの少なくとも1つを処方すべきである。
- タバコ依存症の治療は、その他の医学的介入や疾患予防介入に比べて費用対効果が高い。

5段階で実施される介入プログラム（表3-2）では、患者の禁煙支援に関心のある医療従事者に有用な戦略的枠組みが示されている^{160,167-169}。タバコ依存症は慢性疾患であるため¹⁶⁰再発が頻繁に起こるものであり、また、これは依存症や中毒症の慢性的な性質によるものであり、医師の過失や患者の努力不足が原因ではないということを医師は認識すべきである。

医師やその他の医療従事者によるカウンセリングの方が、患者が独

自に禁煙を行った場合に比べて、長期禁煙率が有意に高い¹⁷⁰（エビデンスA）。短時間（3分間）の禁煙支援カウンセリングであっても、長期禁煙率は5～10%に達する¹⁷¹。カウンセリングの集中度と禁煙成功率の間には強い相関関係が認められる^{172,173}。カウンセリング集中度を高める方法には、1回あたりのカウンセリング時間やカウンセリングの実施回数、実施期間を増やすことがある。医師による指導とフィードバックがカウンセリングに関連する場合、6ヵ月後の禁煙持続率は10.9%となっている¹⁷⁴。より複雑な方法による介入では、長期禁煙率が20～30%に達する場合もある¹⁷²。ある多施設共同比較試験では、医師のアドバイス、グループ支援、スキルトレーニング、およびニコチン代替療法を組み合わせることにより、1年で35%の長期禁煙率が達成され、5年間の禁煙持続率は22%に達することが示された¹⁵⁹。

**表3-2. 禁煙を希望する患者を支援する
簡潔な戦略**^{160,167-169}

- 1. ASK（尋ねる）：**全ての診察時に全ての喫煙者を系統的に識別する。患者全員に対して診察ごとに喫煙状態について問診を行い、それを記録する施設規模のシステムを実行すること。
- 2. ADVISE（指導する）：**全ての喫煙者に対して禁煙を強く勧める。明確に強く、なおかつ個々に応じた方法で、喫煙者全員に禁煙するよう説得すること。
- 3. ASSESS（評価する）：**禁煙の意志を見極める。全ての喫煙者に対して、この時期に（例：30日以内に）禁煙したいかどうかを確認すること。
- 4. ASSIST（支援する）：**患者の禁煙を支援する。禁煙計画で患者を援助すること。実践的なカウンセリングを行うこと。治療プログラムの一環としての社会的支援を行うこと。治療プログラムに含まれない社会的支援が受けられるように援助すること。特別な状況を除き、承認された薬物療法を推奨すること。補足資料を提供すること。
- 5. ARRANGE（計画する）：**フォローアップの予定を立てる。面談あるいは電話により、フォローアップができるよう計画を立てること。

安定期 COPD の薬物療法

薬物療法の概要

COPD の薬物療法は、症状の軽減、増悪の発生頻度および重症度の低減、健康状態および運動耐容能の改善などを目的として行われる。臨床試験において既存の COPD 治療薬の長期的な肺機能低下に対する効果を主要または副次的評価項目として評価したが、これまでのところそのような効果は示されていない^{126,159,175,176}。長時間作用型気管支拡張薬および吸入コルチコステロイドでは、そのような効果のエビデンスが事後検定によって示されているが^{133,143}、特別に設計した臨床試験において確認する必要がある。

COPD 治療で一般的に使用される薬剤を種類別で表3-3にまとめた。同じ種類内での薬剤の選択は、入手可能性、費用、および患者の反応性に基づいて行う。また、患者によって症状の重症度、気流閉塞、増悪の重症度は異なるため、薬物療法の治療計画は個々の患者に応じて決定すべきである。

吸入投与の場合、薬物を効果的に到達させるための注意と吸入器の適切な使用方法の指導は必須である¹⁷⁷。吸入器の選択は、入手可能性、コスト、処方する医師、患者のスキルと能力に基づいて決定される。健康人や若年の喘息患者に比べ、COPD 患者では噴霧と吸入の同調が難しく、簡単な定量噴霧式吸入器（MDI）の使用も難しい場合がある。各診察時、吸入器を正しく使用しているかを確認し、再チェックすることが重要である。

その他、呼吸作動式装置やスプレーが利用可能である。一般的に COPD では、非可逆的な気流閉塞や吸気流速の低下によりドライパウダーインヘラー（DPI）を使用すると粒子が中枢側に沈着する傾向がある^{178,179}。しかし、喘息患者でみられるように DPI の使用に困難を感じる COPD 患者は多いと考えられる。MDI では大型または小型のスプレーを用いることによって、同調の問題が解決されることが多く、下気道への薬剤沈着率および臨床的有益性が向上する。ネブライザー用液としては多くの薬剤が入手可能であり、重度の肺過膨張を生じ吸気流速が著しく低下している患者では、理論上ネブライザーの使用が有効だと考えられる。しかし、その有益性については他の装置と比べて無作為化臨床試験によるエビデンスが少ない。また、ネブライザーの使用はその地域における好み、入手可能性、および費用に影響されることが多い。肺機能の変化は小さく、再現性の限度内であると考えられることから、有益性は症状によって判定すべきである。ネブライザーによる投与は、患者が顕著な症状の改善を認めており、ネブライザーよりも簡便・安価で、携帯しやすい吸入装置では達成できないと考えられる場合にのみ継続すべきである。

気管支拡張薬

通常、気道平滑筋の緊張を変化させることで FEV₁ を増加させるまたは他のスパイロメトリーのパラメータを変化させる薬剤を気管支拡張薬というが¹⁸⁰、これは、呼気流速の改善が肺弾性収縮力の変化よりも気道の拡大を反映するためである。気管支拡張薬は肺からの呼出を改善し、安静時や運動中の動的肺の過膨張を軽減し^{181,182}、運動能力を向上させる。これらの変化の程度は、重度および最重度の COPD 患者では特に FEV₁ の改善から予測することは難しい^{183,184}。

FEV₁ を指標とした気管支拡張薬の用量反応関係は、全ての種類の気管支拡張薬において、比較的フラットである¹⁸⁵⁻¹⁸⁸。毒性にも用量依存性がある。β₂刺激薬または抗コリン薬の増量（10倍程度）は、特にネブライザーを使用した場合、急性増悪時には主観的な有益性が得られるようであるが¹⁸⁹、安定期の COPD には必ずしも有用ではない¹⁹⁰。

気管支拡張薬は症状を予防または軽減する目的で、頓用または連用で用いられる¹⁸⁵⁻¹⁸⁸（エビデンスA）（表3-4）。

表3-3. COPD 治療で一般的に使用される薬物の処方*

薬剤	吸入 (μg)	ネブライザー用液 (mg/mL)	経口	注射用バイアル(mg)	作用持続時間(h)
β₂刺激薬					
短時間作用型					
フェネテロール	100~200 (MDI)	1	0.05% (シロップ)		4~6
レバルブテロール	45~90 (MDI)	0.21, 0.42			6~8
サルブタモール (アルブテロール)	100, 200 (MDI, DPI)	5	5 mg (錠剤), 0.024% (シロップ)	0.1, 0.5	4~6
テルブタリン	400,500 (DPI)		2.5, 5 mg (錠剤)		4~6
長時間作用型					
ホルモテロール	4.5~12 (MDI, DPI)	0.01 †			12
アルホルモテロール		0.0075			12
インダカテロール	75~300 (DPI)				24
サルメテロール	25~50 (MDI, DPI)				12
ツロブテロール			2mg (貼付)		24
抗コリン薬					
短時間作用薬					
臭化イプラトロピウム	20, 40 (MDI)	0.25~0.5			6~8
臭化オキシトロピウム	100 (MDI)	1.5			7~9
長時間作用型					
チオトロピウム	18 (DPI), 5 (SMI)				24
短時間作用型β₂刺激薬と抗コリン薬の配合剤 (1つの吸入器)					
フェネテロール/イプラトロピウム	200/80 (MDI)	1.25/0.5			6~8
サルブタモール/イプラトロピウム	75/15 (MDI)	0.75/0.5			6~8
メチルキサンチン類					
アミノフィリン			200~600 mg (錠剤)	240	可変的(最大24 h)
テオフィリン (徐放性)			100~600 mg (錠剤)		可変的(最大24 h)
吸入コルチコステロイド					
ベクロメタゾン	50~400 (MDI, DPI)	0.2~0.4			
ブデソニド	100, 200, 400 (DPI)	0.20, 0.25, 0.5			
フルチカゾン	50~500 (MDI, DPI)				
長時間作用型β₂刺激薬と吸入コルチコステロイドの配合剤 (1つの吸入器)					
ホルモテロール / ブデソニド	4.5/160 (MDI) 9/320 (DPI)				
サルメテロール / フルチカゾン	50/100, 250, 500 (DPI) 25/50, 125, 250 (MDI)				
全身性コルチコステロイド					
プレドニゾン			5~60 mg (錠剤)		
メチルプレドニゾン			4, 8, 16 mg (錠剤)		
ホスホジエステラーゼ - 4 阻害薬					
ロフルミラスト			500 μg (錠剤)		24

MDI：定量噴霧式吸入器；DPI：ドライパウダーインヘラー；SMI：ソフトミスト吸入器

*：各国でこれらの薬剤が全て市販されているとは限らない。また、これらの薬剤以外が市販されている国もある。日本で承認されている剤形、含有量は製品添付文書を参照して下さい。

†：ホルモテロールのネブライザー用液の投与量は、単回用量バイアル (20 μg/2.0 mL) を基準に設定されている。

β_2 刺激薬： β_2 刺激薬の主な作用は、アドレナリン β_2 受容体を刺激することによりサイクリック AMP を増加させ、気管支収縮に対する機能的拮抗作用を生じ、気道平滑筋を弛緩させることである。短時間作用型 β_2 刺激薬の気管支拡張作用は、通常 4～6 時間以内に消失する^{191,192}。短時間作用型 β_2 刺激薬は、頓用および連用によって FEV₁ および症状を改善する（エビデンス B）¹⁹³。既に長時間作用型気管支拡張薬が投与されている患者に対して、高用量の短時間作用型 β_2 刺激薬を頓用使用することについてはエビデンスによって裏付けされておらず、副作用により使用は制限されると考えられるため推奨できない。COPD における頓用での単回投与では、レバルブテロールには従来の気管支拡張薬を上回る有益性はないと考えられる¹⁹⁴。

表3-4. 安定期 COPD における気管支拡張薬

- 気管支拡張薬による治療は、COPD の症状を管理する上で中心的な役割を果たす。
- 吸入による投与が望ましい。
- β_2 刺激薬、抗コリン薬、テオフィリン、あるいはそれらの併用療法のいずれを選択するかは、入手可能性と個々の患者の反応（症状の軽減、副作用）に基づいて決定される。
- 気管支拡張薬は、症状の予防、軽減のために頓用もしくは連用で処方される。
- 長時間作用型吸入気管支拡張薬は、利便性が高く、持続的な症状緩和という点で短時間作用型気管支拡張薬よりも有効性が高い。
- 複数の気管支拡張薬の併用は、単剤の用量を増加させるよりも有効性が高く、副作用のリスクが低い。

長時間作用型吸入 β_2 刺激薬の作用持続時間は12時間以上である。ホルメテロールおよびサルメテロールは、FEV₁ および肺容量、呼吸困難、健康関連 QOL、ならびに増悪率を顕著に改善するが^{195,200}（エビデンス A）、死亡率および肺機能低下率に対する効果は認められていない。サルメテロールは入院率を低下させる¹⁹⁵（エビデンス B）。インダカテロールは新規の長時間作用型 β_2 刺激薬で、作用持続時間は24時間である^{201,202}。FEV₁、呼吸困難および健康関連 QOL を著しく改善する（エビデンス A）。

副作用： β_2 アドレナリン受容体を刺激することにより、安静時の洞性頻脈が生じることがあり、また、感受性の高い患者では、心拍異常を引き起こす可能性がある。しかし、このような副作用は臨床ではきわめてまれと考えられる。高齢者に高用量の β_2 刺激薬を投与すると、投与経路に関わらず目立った身体の振戦が出現することがあり、この場合は忍容可能なレベルに投与量を制限する。特にサイアザイド系利尿薬と併用した場合の低カリウム血症の出現や²⁰³、安静時の酸素消費量の増大が認められることがあるが²⁰⁴、このような代謝系の副作用は気管支拡張作用とは異なりタキフィラキシーを示す。 β_2 刺激薬による軽度の PaO₂低下は、短時間作用型および長時間作用型の双方でみられるが^{205,206}、こうした変化の臨床上の意義は不明である。

数年前、喘息の管理における β_2 刺激薬の使用に関して懸念が提起されたが、その後行われた詳細な研究では、COPD 治療において β_2 刺激薬の投与と、肺機能低下の促進あるいは死亡率の上昇の間に関連性は認められなかった。

抗コリン薬：臭化イプラトロピウム、臭化オキントロピウム、臭化チオトロピウムなどの抗コリン薬が COPD 患者にもたらす最も重要な作用は、ムスカリン受容体でのアセチルコリン阻害作用だと考えられる。現在使用されている短時間作用型抗コリン薬は M2受容体と M3受容体を阻害し、節前神経終末における情報伝達を遮断するが、この作用は COPD 患者ではさほど重要でないようである²⁰⁷。長時間作用型抗コリン薬であるチオトロピウムは、薬物動態的に M3受容体と M1受容体に選択的に作用する²⁰⁸。短時間作用型吸入抗コリン薬は、短時間作用型 β_2 刺激薬よりも気管支拡張作用の持続時間が長く、通常、投与から8時間後までである程度の作用が持続する¹⁹¹。チオトロピウムの作用持続時間は24時間以上である^{209,211}。チオトロピウムは COPD 増悪および関連する入院を抑制させ、症状および健康状態を改善し²¹²（エビデンス A）、呼吸リハビリテーションの効果を向上させる²¹³（エビデンス B）。COPD 患者を対象とした大規模な長期臨床試験では、その他の標準的治療にチオトロピウム投与を追加しても肺機能低下率に対して効果はなく、心血管系リスクに関するエビデンスも認められなかった²¹⁴。また、他の大規模試験では増悪の抑制に関して差は小さいもののチオトロピウムの方がサルメテロールに比べて優れていた²¹⁵。

副作用：抗コリン薬は吸収性が低く、アトロピンにみられるような全身性の副作用は少ない²¹⁶。この種類の吸入薬を幅広い用量、さまざまな臨床条件で使用した結果、極めて安全性が高いことが示されている。主な副作用は口渇である。18 μ g/日の吸入チオトロピウム（乾燥粉末）を21日間投与したところ、肺からの粘液クリアランスを阻害しなかった¹⁴⁴。散発的な前立腺の症状が報告されているが、因果関係を証明するデータは報告されていない。イプラトロピウムを使用している患者が苦味、金属味を訴える場合がある。イプラトロピウムを連用している COPD 患者において、心血管疾患が若干増加するという予期されていなかった副作用が報告されており、詳細な調査を要する^{217,218}。メタ解析では、レスピマットという吸入器を使用したチオトロピウム投与の潜在的毒性が示唆されており、今後吸入器としてハンディヘラーを使用した場合との比較を行う必要がある²¹⁹。フェイスマスクを使用したネブライザー用液の投与は、急性緑内障を引き起こすことが報告されているが、これは薬剤が直接目に作用することによって引き起こされるものと考えられる。

メチルキサンチン類：キサンチン誘導体の正確な効果については現在も論議が続いている。キサンチン誘導体は、非選択的なホスホジエステラーゼ阻害作用を有するが、気管支拡張作用以外にも多くの作用が報告されており、これらの作用の重要性は議論されている^{220,224}。COPD におけるキサンチン誘導体の作用時間に関しては、従来の製剤に関するデータだけでなく徐放性製剤に関するデータも不足している。

テオフィリンは最もよく使われるメチルキサンチンであり、シトクロム P450混合機能オキシターゼ系により代謝される。テオフィリンのクリアランスは加齢とともに低下する。その他にも、多くの生理的变化や薬剤によりテオフィリンの代謝は変化する。テオフィリン投与患者において、吸気筋の機能変化が報告されているが²²⁰、これがスパイロメトリーの変化を反映した結果なのか、吸気筋への初期的作用を反映した結果なのかは不明である。COPD に対するテオフィリンの有効性が認められた研究は全て徐放性製剤を使用し実施されている。

テオフィリンは長時間作用型吸入気管支拡張薬に比べて有効性および忍容性が低い²²⁵。したがって、これらの吸入薬が入手可能で費用の点でも問題がない場合テオフィリンは推奨されない。しかし、安定期 COPD ではプラセボと比較してわずかな気管支拡張作用のエビデンスが示されており²²⁶ (エビデンスA)、症状改善効果についてもある程度のエビデンスがある²²⁷。テオフィリンとサルメテロールの併用は、サルメテロール単独投与に比べて FEV₁ および息切れに対する改善効果が高かった²²⁸ (エビデンスB)。また、低用量テオフィリンにより増悪が抑制されるが、気管支拡張薬投与後の肺機能は改善されない²²⁷ (エビデンスB)。

副作用：毒性には用量依存性がある。キサンチン誘導体では治療指数が小さく毒性を示す用量に近い用量を投与した時に効果が得られるため、特に問題となる^{221,223,229}。メチルキサンチンはホスホジエステラーゼ酵素のサブセット全てに対し非特異的な阻害作用があり、幅広い毒性の原因となっていると思われる。心房性・心室性不整脈(致死性)、大発作型痙攣(てんかんの既往と無関係に生じる)の発症も問題となる。その他の副作用として、頭痛、不眠、悪心、胸やけなどがあげられるが、これらの症状はテオフィリン血中濃度が治療域内で発生しうる。キサンチン誘導体はジギタリス製剤やワルファリンなどよく使用される薬剤との間に著しい相互作用を有する。他の種類の気管支拡張薬と異なり、キサンチン誘導体には過量投与(故意もしくは偶発的)のリスクがある。

気管支拡張薬の併用療法：作用機序や作用持続時間の異なる気管支拡張薬を併用することによって、同等、もしくはより少ない副作用で気管支拡張作用を強めることができる²³⁰。例えば、短時間作用型β₂刺激薬と抗コリン薬を組み合わせると、単独で使用した場合よりも FEV₁の改善がさらに増大しなおかつ持続した。90日間投与してもタキフィラキシー(減弱現象)のエビデンスを示さない^{191,231,232}。β₂刺激薬、抗コリン薬、テオフィリンなどの併用により肺機能^{191,224,228,231-235}と健康状態^{191,236}がさらに改善する場合がある。ホルモテロールとチオトロピウム²³⁷の短期的な併用療法により、これらを単独投与した場合に比べて高い FEV₁改善効果が得られることが明らかになっている^{237,238} (エビデンスB)。また、短時間作用型β₂刺激薬と抗コリン薬の併用についてもそれぞれを単独で投与するより、優れた FEV₁および症状の改善効果が示されている²³¹ (エビデンスB)。

コルチコステロイド

吸入コルチコステロイド：COPD における吸入コルチコステロイドの用量反応関係と長期投与時の安全性は解明されていない。長期臨床試験では中用量～高用量のみが使用されている。喘息における

吸入コルチコステロイドの有効性と副作用はコルチコステロイドの用量および種類によって異なるが²³⁹、COPD でも同様の傾向がみられるか否かは不明である。COPD 患者における肺および全身の炎症に対するコルチコステロイドの効果については議論がある。安定期 COPD の管理において、この薬剤の適応は限られている。

FEV₁が予測値の60%未満の COPD 患者では^{195,240-244}、吸入コルチコステロイドの連用により症状、肺機能および QOL が改善し、増悪の発生頻度が低下¹⁴⁴する (エビデンスA)。また、吸入コルチコステロイドの投与を中止すると、一部の患者で増悪が生じる可能性がある²⁴⁵。吸入コルチコステロイドの連用は、COPD 患者における長期的な FEV₁低下や死亡率を抑制しない^{126,175,176,195,246,247} (エビデンスA)。

副作用：吸入コルチコステロイドの投与は、口腔内カンジダ症、嚔声およびステロイド性紫斑(皮膚のあざ)の有病率の上昇と関連する^{126,175}。吸入コルチコステロイドの投与は肺炎リスクの上昇と関連する^{195,246-248}。トリアムシノロンアセトニドの長期投与は骨密度低下リスクの増加と関連するが、その他の吸入コルチコステロイドでのエビデンスについては意見が分かれる。ある長期臨床試験ではブデソニドが骨密度および骨折率に影響を及ぼさないことが示された^{175,249}。また、骨粗鬆症有病率の高い COPD 患者のグループにおいて、プロピオン酸フルチカゾン(500 μg, 1日2回)の単独投与、あるいはサルメテロールとの併用投与による3年間の治療は骨塩量の低下と関連しなかった²⁵⁰。

吸入コルチコステロイドと気管支拡張薬の併用療法：中等度(エビデンスB)から最重度(エビデンスA)の COPD 患者において、吸入コルチコステロイドを長時間作用型β₂刺激薬と組み合わせる投与した場合、それぞれの薬剤を単独で投与した場合に比べて肺機能および健康状態を改善する効果、ならびに増悪を抑制する効果が高い^{195,240,243,244,246,251-253}。大規模な前向き臨床試験では併用療法が死亡率に統計学的に有意な影響をもたらすことは示されていない¹⁹⁵が、その後のメタ解析の結果、併用療法の死亡率を低下させる治療必要数(NNT)は36であることが判明した²⁵⁴ (エビデンスB)。併用療法は肺炎リスクの増加と関連するが²⁵⁵、その他の重大な副作用は認められない(エビデンスA)。長時間作用型β₂刺激薬と吸入コルチコステロイドの配合剤をチオトロピウムに追加投与することにより、肺機能および QOL が改善され^{256,257}、さらに増悪を抑制する可能性もある(エビデンスB)。しかし、このような3剤併用療法についてはさらなる検討が必要である²⁵⁸。

経口コルチコステロイド：経口コルチコステロイドは多数の副作用をもたらす。COPD 患者への全身性コルチコステロイドの長期投与によって引き起こされる重要な副作用にステロイド・ミオパチーがあり²⁵⁹⁻²⁶¹、最重度 COPD 患者ではこの副作用によって筋力低下、機能性低下、および呼吸不全が引き起こされる。経口コルチコステロイドの長期投与の既知の毒性をみると、COPD におけるこれらの薬剤の長期的な影響を検討した前向き試験の数は少ない^{262,263}。

ホスホジエステラーゼ - 4 阻害薬

ホスホジエステラーゼ - 4 阻害薬の主な作用は、細胞内の cAMP の分解を抑制することによって得られる抗炎症作用である^{264,265}。

ホスホジエステラーゼ-4阻害薬であるロフルミラストの使用が承認されている国は一部だけである。この薬剤は1日1回投与の経口薬で、直接的な気管支拡張作用は示さないもののサルメテロールまたはチオトロピウムが投与されている患者においてFEV₁を改善することが示されている²⁶⁴。ロフルミラストは、慢性気管支炎患者、重度～最重度 COPD 患者、および COPD 増悪歴のある患者において、コルチコステロイドを投与する中等度および重度の増悪を15～20%抑制する²⁶⁶（エビデンスA）。さらに、ロフルミラストを長時間作用型気管支拡張薬に追加投与した場合にも肺機能改善効果が認められる²⁶⁶（エビデンスA）。一方、患者に関連する評価項目、特に増悪に対するこの薬剤の有効性については議論が続いている²⁶⁵。ロフルミラストと吸入コルチコステロイドに関しては比較試験や上乗せ試験が実施されていない。

副作用：ホスホジエステラーゼ-4阻害薬は COPD 治療で用いられる吸入薬に比べて副作用が多い²⁶⁴⁻²⁶⁶。最も発生頻度の高い副作用として、悪心、食欲減退、腹痛、下痢、睡眠障害、および頭痛があげられる。臨床試験では副作用がロフルミラスト投与群での試験中止率の増加につながる。副作用は投与初期に生じると考えられ、可逆的で、継続投与により経時的に軽減する。対照比較試験では平均2 kgの原因不明の体重減少が認められており、投与中の体重を監視すること、ならびに体重が標準値未満の患者にはこの薬剤を投与しないことが推奨される。ロフルミラストを抑うつ患者に投与する際には十分な注意が必要である。また、ロフルミラストとテオフィリンの併用は避けるべきである。

その他の薬物治療

ワクチン：インフルエンザワクチンは、COPD 患者において重篤な症状（例：入院を要する下気道感染症²⁶⁷）を軽減し、死亡率を抑制する²⁶⁸⁻²⁷⁰（エビデンスA）。不活化ワクチンまたは生ワクチンが推奨される²⁷¹。これは高齢 COPD 患者でより効果が高いためである²⁷²。適切な効果が得られるようウイルス株を毎年調整し、年に1回投与する²⁷³。65歳以上の COPD 患者、および心疾患などの重大な併存症を有する若年層の患者には肺炎球菌多糖体ワクチンの接種が推奨される²⁷⁴⁻²⁷⁶。さらに、このワクチンは65歳未満でFEV₁が予測値の40%未満の COPD 患者において、市中感染肺炎の発生率を下げることを示されている²⁷⁷（エビデンスB）。

α -1アンチトリプシン増強療法：重度の遺伝性 α -1アンチトリプシン欠損症で、既に肺気腫を発症している若年患者は α -1アンチトリプシン増強療法の候補となりうる（エビデンスC）。しかし、この治療法は非常に高価で、ほとんどの国で利用が不可能であり、 α -1アンチトリプシン欠損症と関係のない COPD 患者には推奨されない。

抗生物質：かなり以前の研究ではあるが、抗生物質の予防的な継続投与は COPD の増悪の発生頻度に影響を及ぼさないことが示されている²⁷⁸⁻²⁸⁰。また、ある研究で冬期に予防的薬療法を5年間実施したところ、有益な効果は得られないことが明らかになった²⁸¹。最近の研究では抗生物質が増悪率にある程度の効果をもたらす可能性が示されているものの^{282,283}、この治療が果たす役割は不明である。アジスロマイシンの連日投与に関する最近の試験では、エンドポイントとした増悪に対する有効性が示された。しかし、この薬剤

の有益性は副作用に比べて高くはないため推奨されない²⁸⁴。したがって、抗生物質の使用は感染による COPD 増悪やその他の細菌性感染症の治療以外には現在のところ適応されない^{285,286}（エビデンスB）。

喀痰調整薬（去痰薬および粘液調整薬；アンブロキシソール、エルドステイン、カルボシステイン、ヨウ化グリセリン）および抗酸化薬：COPD における去痰薬の連用については多数の長期臨床試験が実施されているが、一定の見解には達していない²⁸⁷⁻²⁸⁹。粘性の高い痰を呈するごく一部の患者には、去痰薬が有効である可能性はあるものの^{290,291}、一般的な有益性は非常に低いと考えられる。したがって、現時点では去痰薬を広範囲に使用することは推奨されない（エビデンスD）。また、N-アセチルシステインなどの薬剤には抗酸化作用があり、増悪を繰り返す患者に効果があると考えられる²⁹²⁻²⁹⁵（エビデンスB）。吸入コルチコステロイドが投与されていない COPD 患者において、去痰薬（例：カルボシステイン）とN-アセチルシステインの併用により増悪が抑制される可能性があるというエビデンスがいくつか示されている^{296,297}（エビデンスB）。

免疫調整薬（免疫賦活剤、免疫調節剤）：COPD に免疫調整薬を用いた研究では、増悪の重症度および発生頻度を低減することが報告されている^{298,299}。しかし、この薬物療法の長期的な効果についてはさらなる研究を実施して検討する必要がある。現時点ではこれらの薬剤の連用は推奨されない³⁰⁰。

鎮咳薬：咳嗽は COPD においてしばしば問題となる症状であるが、重要な防御反応でもある³⁰¹。したがって、安定期 COPD では鎮咳薬の連用は推奨されない（エビデンスD）。

血管拡張薬：COPD における肺高血圧症は予後の不良と関係があると考えられることから、右心室後負荷を軽減させ、心拍出量を高め、酸素輸送と組織中の酸素飽和度を改善するための多くの試みが行われている。一酸化窒素の吸入を含め多くの薬剤が評価されているが、その結果はどれも期待できるものではない。COPD 患者における低酸素血症の主な原因は肺内シャントの増加（非心原性肺水腫の場合と同様）ではなく換気血流比の不均衡であるため、一酸化窒素の吸入は低酸素による換気血流バランスの調節を変化させることからガス交換が悪化する可能性がある^{302,303}。したがって、得られているエビデンスに基づき安定期 COPD における一酸化窒素の使用は禁忌である。同様に肺高血圧症の治療ガイドラインでは、COPD に関連する肺高血圧症に対して安全性と有効性に関するデータが得られるまで、血管内皮機能調節作用を有する薬剤を使用することを推奨しない³⁰⁴。

麻薬（モルヒネ）：経口投与および非経口投与によるオピオイド系鎮痛剤は、最重度の COPD 患者の呼吸困難の治療に有効である。ネブライザーを使用したオピオイド系鎮痛剤の効果については十分なデータが得られていない³⁰⁵。しかしながら、一部の臨床研究では、呼吸困難の管理に使用したモルヒネが重篤な副作用を引き起こした可能性があり、有益性は感受性の高い一部の患者に限られることが示唆されている³⁰⁶⁻³¹⁰。

その他の薬剤：ネドクロミルやロイコトリエン受容体拮抗薬は、COPD 患者において十分な検討がなされておらず推奨されない。

抗 TNF α 抗体製剤（インフリキシマブ）については、中等度～重度 COPD で検討したところ、有益性を示すエビデンスはなく、有害な作用（悪性腫瘍および肺炎）のエビデンスがいくつか示された³¹¹。COPD 治療におけるハーブ療法の有効性に関するエビデンスはなく³¹²、その他の代替療法（例：鍼灸療法、ホメオパシー）についても十分な検討は行われていない。

非薬物療法

リハビリテーション

呼吸リハビリテーションの主な目標は、症状の改善、QOL の向上、日常的活動における身体的、精神的な活性化である^{313,314}。これらの目標を達成するため、呼吸リハビリテーションを実施して内科的治療では十分に改善できない、呼吸器系以外におけるさまざまな問題点を補う。それらの問題点には、運動失調、社会的孤立、気分障害（特に抑うつ）、筋肉の減少、および体重の減少が含まれる。呼吸リハビリテーションの効果は多数の臨床試験において慎重に評価されており、最大作業負荷量、最大酸素摂取量、および持久時間の増加をもたらすことが明らかになっている³¹⁵。入院時、通院時、および自宅において実施したリハビリテーションプログラムの有益性が報告されている^{315,316}。リハビリテーションの実施場所は、多くの場合、費用と利用可能性に応じて選択される。呼吸リハビリテーションのさまざまな有益性を表3-5に要約する^{313,314,317-320}。

表3-5. COPD における呼吸リハビリテーションの効果

- 運動能力の改善（エビデンスA）
- 呼吸困難感の軽減（エビデンスA）
- 健康関連 QOL の向上（エビデンスA）
- 入院回数と入院日数の減少（エビデンスA）
- COPD による不安と抑うつの軽減（エビデンスA）
- 上肢の筋力と持久力トレーニングによる上肢機能の改善（エビデンスB）
- 効果はトレーニング終了後も持続（エビデンスB）
- 生存率の改善（エビデンスB）
- 呼吸筋トレーニングは特に全身運動トレーニングと併用すると効果的（エビデンスC）
- 増悪による入院後の回復を促進（エビデンスB）
- 長時間作用型気管支拡張薬の効果を向上（エビデンスB）

リハビリテーションの効果を得るためには最短でも6週間必要であり、これより長期になるほど効果的である³²¹⁻³²³。しかしながら、効果を持続させるための有効なプログラムははまだ開発されていない³²⁴。多くの医師は、体系化されたプログラムに参加できない患者に対し自分で運動（例：毎日20分間の歩行）することを推奨している。この一般的な指導の有益性について検討はなされていないものの、観察的研究では身体活動に顕著な効果があることが示されており^{325,326}、また、身体活動はさまざまな面で有益であることが

わかっていることから、規定のプログラムに参加できない患者にこのような指導を行うことは極めて妥当である。

呼吸リハビリテーションプログラムの内容

呼吸リハビリテーションの内容はプログラムによって大きく異なるが、包括的プログラムには、運動トレーニング、禁煙指導、栄養カウンセリング、および患者教育が含まれる。

運動トレーニング：運動耐容能は、生理学的指標（最大酸素摂取量、最大心拍数、最大負荷量など）の測定を合わせた自転車エルゴメーターあるいはトレッドミルを用いた運動負荷試験により評価することができる。より簡易な評価方法として、自己ペースによる時間内歩行試験（例：6分間に歩行した距離）がある。これらの試験で解釈可能なデータを得るためには少なくとも1回は練習を行う必要がある。シャトル歩行試験は自己ペースで行われる試験よりもより確かな情報が得られ、トレッドミル試験に比べて簡単に実施できる試験として位置づけることができる¹⁵³。

運動トレーニングの頻度は毎日から週1回、1回の時間は10分から45分、運動強度は最大酸素摂取量（VO₂ max）の50%から最大量まで幅広い²⁵³。運動プログラムの最適な実施期間を検討した無作為比較試験はないが、ほとんどの研究において、28回未満の運動セッションは、それよりも長期のプログラムと比較して結果が劣ることが示されている³²⁷。実際のプログラム実施期間は利用可能な資源に影響されるが、通常は4～10週間で、実施期間が長いプログラムは短いプログラムに比べて効果が大きい³¹⁸。

多くのプログラム、特に簡単な歩行トレーニングによるプログラムの場合、症状が出ない限界までの歩行と休息を運動時間の合計が20分になるまで繰り返すよう指導する。可能な場合、症状が出ない限界の60～80%の持久運動トレーニングが望ましい。持久トレーニングは連続あるいは間欠運動プログラムで行うことができる。間欠運動プログラムでは、トータル負荷は変えずに短時間の高強度運動を行う。これは他の併存症により運動が制限されている時に有用である^{328,329}。車輪付きの簡単な歩行補助器を用いることにより、重度の障害のある COPD 患者において歩行距離を伸ばし、息切れを軽減することができるようである³³⁰⁻³³²。運動時の酸素吸入³³³、運動時のヘリウム・酸素混合気（ヘリオックス）吸入³³⁴、運動時の呼吸筋の負荷軽減など、転帰を改善するためのその他の方法は現在のところ研究段階である。

通常、上肢エルゴメーターや、おもり（錘）を使用したレジスタンストレーニングを利用した上肢運動を含むプログラムもある。上肢運動をルーチンプログラムに含めたことで得られる効果を裏付ける無作為臨床試験データはないが、他の運動が制限される併存症がある患者、呼吸筋が弱っていると思われる患者には有用と考えられる³³⁵。

一方、包括的呼吸リハビリテーションプログラムの一環として吸気筋トレーニングを実施すると、追加的な効果が得られると考えられる³³⁶⁻³³⁸。また、有酸素運動に上肢運動などの筋力トレーニングを加えることは筋力向上に効果的であるが、QOL や運動耐容能の改善には至らない³³⁹。

現在得られている知見に基づき、呼吸リハビリテーションを実施する患者を選択する際に考慮すべき重要事項を以下にまとめる。

機能レベル：呼吸リハビリテーションは、広範なレベルの障害を有する患者に有効であることがわかっている。しかし、車いすで生活をしている患者には自宅訪問プログラムでさえも効果をもたらすことは難しいと考えられる³⁴⁰（エビデンスB）。

呼吸困難の重症度：修正 MRC 質問票を用いて患者の呼吸困難の重症度で層別化することは、リハビリテーションの効果をj得る可能性が最も高いと考えられる患者の選別に役立つ。修正 MRC でグレード 4 の呼吸困難を呈する患者では効果が低いと考えられる³⁴⁰（エビデンスB）。

モチベーション：外来プログラムの場合、モチベーションの高い患者を選別することが特に重要である³⁴¹。

喫煙状態：喫煙者に対する効果が非喫煙者より低いというエビデンスはないものの、継続的な喫煙習慣を有する患者は、非喫煙者に比べて呼吸リハビリテーションプログラムを完了する可能性が低いことを示唆するデータがある³⁴¹（エビデンスB）。

教育：ほとんどの呼吸リハビリテーションプログラムには教育的要素が盛り込まれている。教育プログラムに最も適切と思われる内容は次のとおりである。禁煙、COPD に関する基礎知識、一般的治療法および個別の内科的治療法、自己管理スキル、呼吸困難をできるだけ軽減するための戦略、支援を求めべきタイミングについての指導、増悪期の意思決定、ならびに事前指示や終末期の問題。

このような教育プログラムの集中度や内容は、患者の COPD 重症度に応じて変える必要がある。しかし、教育が呼吸リハビリテーション後に認められる改善にどの程度寄与しているかは不明である。患者教育だけでは運動能力や肺機能の改善につながらないとの研究報告がある³⁵⁴⁻³⁵⁷。しかし、教育はスキルの向上、疾患への対処能力の向上、および健康状態の改善には有用だと考えられる³⁵⁸。これまでに臨床試験ではこうした効果について評価されていないが、COPD では一般的に薬物療法を行っても肺機能に対する効果はわずかしか得られないため、教育によってもたらされる効果は極めて重要だと考えられる。

評価と経過観察：呼吸リハビリテーションプログラム施行前後における各参加者の評価は、自分の目標と比べてどれだけ改善できたかで行うべきである。評価には次の項目が含まれる。

- 詳細な既往歴と理学的検査
- 気管支拡張薬投与後のスパイロメトリー測定
- 運動能力の評価
- 健康状態および息切れによる影響の評価（例：CAT スコアおよび修正 MRC グレード）
- 筋肉の退縮を示す患者における吸気筋力、呼気筋力と下肢筋力（例：大腿四頭筋）の評価

最初の 2 項目は、参加適格性とベースラインの状態を判断するのに重要であるが、成果の評価には使用しない。後の 3 項目はベースラインと成果の評価となる。呼吸器疾患患者用に作成された質問票

（例：Chronic Respiratory Disease Questionnaire²³⁶、St. George Respiratory Questionnaire³⁴²、Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test¹²⁴）を含め、健康状態を評価する詳細な質問票がいくつか入手可能で、臨床現場におけるこれらの質問票の有用性を示すエビデンスが蓄積されつつある。また、Medical Outcomes Study Short Form (SF36)³⁴³などの一般的な質問票により、健康状態を評価することで、別の疾患における QOL の比較も可能である。Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)³⁴⁴および Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) 患者質問票³⁴⁵は、不安や抑うつを呈する患者の特定および治療を向上させるために用いられている。

栄養カウンセリング：COPD において、栄養状態は症状、障害、予後の重要な決定因子であり、肥満、痩せのいずれも問題となる³¹³。GOLD 2（中等度の気流閉塞）～ GOLD 4（最重度の気流閉塞）の患者の約 25% が、BMI および除脂肪体重双方の低下を示す^{116,346,347}。BMI の低下は COPD 患者の死亡率に対する独立した危険因子である^{116,348,349}。

現在までに得られているエビデンスでは、栄養補助療法単独では十分な治療法にはならないことが示唆されている。非特異的な蛋白同化作用のある運動計画とともにカロリー摂取を増加させるのが最善であり、これは重度の栄養不足状態にない患者においても有効であることを示すエビデンスが得られている³⁵⁰。COPD 患者に対する多分野連携の呼吸リハビリテーションにおいて、栄養補助食品（例：クレアチン）は実質的なトレーニング効果の向上にはつながらない³⁵¹。体重が減少している COPD 患者に蛋白同化ステロイドを使用すると、体重と除脂肪体重が増加するが、運動能力はほとんどまたは全く変わらない^{352,353}。

その他の療法

酸素療法

慢性呼吸不全の患者に対して長期間にわたる酸素投与（1日15時間以上）を行うと、重度の安静時低酸素血症を呈する患者の生存率が高まることが示されている³⁵⁹（エビデンスB）。長期酸素療法は下記のいずれかに該当する患者に適用される。

- 高炭酸ガス血症の有無に関わらず、PaO₂が7.3 kPa (55 mmHg) 以下または SaO₂が88% 以下であることが、3週間で2回確認されている場合（エビデンスB）。
- PaO₂が7.3 kPa (55 mmHg)～8.0 kPa (60 mmHg) または SaO₂が88% で、肺高血圧症、うっ血性心不全を示唆する末梢浮腫、または赤血球増加症（ヘマトクリット55% 以上）の所見がある場合（エビデンスD）。

安定期の COPD 患者に対する長期酸素療法の使用の決定は、3週間の間に2回測定した安静時 PaO₂または SaO₂に基づいて行うべきである。現在のところ上記の基準に該当しない患者に対する在宅酸素療法の実施を裏付けるデータは得られていない³⁶⁰。

長期酸素療法が行われている慢性呼吸不全患者の大部分は、安全に飛行機旅行をすることができるが、機内では患者の PaO₂を6.7 kPa

(50 mmHg) 以上に維持することが望まれる。海面レベルで中等度～重度の低酸素血症を示す患者の場合、鼻カニユラで3 L/分、またはベンチュリマスクで31%の酸素投与により上記の状態が達成されることが示唆されている³⁶¹。安静時海面レベルで $\text{PaO}_2 > 9.3 \text{ kPa}$ (70 mmHg)の患者は、酸素療法なしでも安全に飛行できると考えられるが^{362,363}、安静時海面レベルにて $\text{PaO}_2 > 9.3 \text{ kPa}$ (70 mmHg)であっても飛行中に高度の低酸素血症を発症しないとは限らない(エビデンスC)ことを強調しておく必要がある。組織への酸素供給を妨げるような併存症(例:心機能障害、貧血)に対して注意を払う必要がある。また、通路の歩行時に低酸素血症が極めて悪化する場合がある³⁶⁴。

換気サポート

安定期の最重度 COPD 患者に対して非侵襲的換気療法(NIV)が実施されることが増えている。NIVと長期酸素療法の併用は、一部の患者、特に日中に著しい高炭酸ガス血症が認められる患者においてのみ有用だと考えられる³⁶⁵。この併用療法は生存率を高めるが、QOLを改善する効果は認められていない³⁶⁵。しかし、COPDと閉塞性睡眠時無呼吸症候群を併発している患者には持続陽圧呼吸療法(CPAP)が生存率および入院リスクの双方に明らかに効果をもたらす³⁶⁶。

外科療法

肺容量減少手術(LVRS): LVRSは肺の一部を切除して肺の過膨張を減少させる手術方法で³⁶⁷、それにより力学的な効率(長さ/張力の関係、横隔膜の湾曲度、近接部分の面積により評価される)が改善され、呼吸筋はより効果的に圧力を発生できるようになる^{368,369}。さらに、LVRSによって、肺の弾性収縮圧が増加し、呼吸流速が改善し、増悪が抑制される³⁷⁰。主に肺上葉に肺気腫があり、治療前の運動能力が低い患者では、外科的治療の有益性が内科的治療を大きく上回る。前向き経済分析では、外科手術を含まない治療プログラムに比べてLVRSは費用が高いことが示された³⁷¹。肺上葉に重度肺気腫を発症し、リハビリテーション後の運動能力が低い患者においてLVRSを実施した場合、内科的治療とは対照的に生存率が高くなることが示された(54% vs. 39.7%)³⁷²(エビデンスA)。また、肺気腫を発症し、呼吸リハビリテーション後の運動能力が高い同様の患者においては、LVRS後生存率に差は認められなかったものの、健康関連QOLおよび運動能力に改善がみられた。重度肺気腫を有しており、 FEV_1 が予測値の20%以下で、なおかつ高分解能CTによって均一性の肺気腫を有する、または DL_{CO} が予測値の20%以下の患者でLVRSを実施した場合、内科的治療を実施した場合よりも死亡率が高くなることが示されている³⁷³。

気管支鏡下肺容量減少療法(BLVR): 事後検定では、重度の気流閉塞が生じており(FEV_1 が予測値の15~45%)、CTスキャンによって不均一性の肺気腫が確認され、さらには肺過膨張が認められる(TLCが予測値の100%を超えており、なおかつRVが予測値の150%を超えている)COPD患者にBLVRを実施する場合、BLVR後はCOPD増悪率、肺炎発症率および咯血発生率が上昇するにもかかわらず肺機能、運動耐容能、および症状の改善はわずかであることが明らかになっている³⁷⁴。BLVR施行のための最適な

手法と患者集団を定義するにはさらに多くのデータが必要である。

肺移植: 適切に選択された最重度 COPD 患者では、肺移植によりQOLおよび機能が改善することが示されている^{375,376}。術後死亡を除くと、肺移植後のCOPD患者に多くみられる合併症は、急性拒絶、閉塞性細気管支炎、CMVや真菌(*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*)などによる日和見性の感染症、細菌(緑膿菌、ブドウ球菌)感染症、ならびにリンパ増殖性疾患である³⁷⁷。臓器提供者の不足や費用の問題があるため、肺移植の実施件数は極めて少ない。肺移植の対象となる患者の選択基準にはBODE指数が5を超えているCOPDが含まれる。また、移植待機リストに登録される患者の選択基準として、BODE指数が7~10であること、それに加えて次にあげる項目のうち少なくとも1つに該当することとされる。急性の高炭酸ガス血症と関連した増悪歴を有する[$\text{PaCO}_2 > 6.7 \text{ kPa}$ (50 mmHg)]。酸素療法を実施しているにもかかわらず肺高血圧症、肺性心、またはその両方が認められる。 FEV_1 が予測値の20%未満であり、なおかつ DL_{CO} が予測値の20%未満であるか、均一分布の肺気腫が認められる³⁷⁸(エビデンスC)。

肺嚢胞切除術: 肺嚢胞切除術は嚢胞性肺気腫に従来行われてきた手術法である。ガス交換に寄与していない巨大ブラを切除し、隣接する肺胞系への圧力を取り除くことを目的とする。肺高血圧、高炭酸ガス血症、および重度肺気腫は肺嚢胞切除術の絶対的な禁忌ではない。

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

第4章

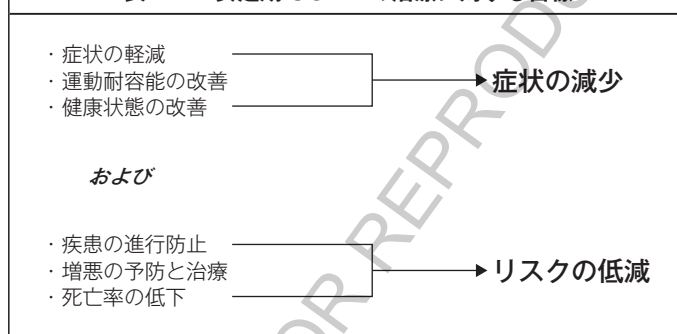
安定期 COPD の管理

第4章：安定期 COPD の管理

キーポイント：

- COPD の予防と治療において、危険因子の特定と曝露の抑制は重要なステップである。全ての喫煙者に対し、禁煙を推奨すべきである。
- FEV₁値は、COPD が患者に及ぼす影響を説明するものとしては不十分である。このため、安定期 COPD の管理戦略として、症状と将来の増悪リスクに関する個別評価も取り入れるべきである。
- 薬物療法は、症状の軽減、増悪の頻度と重症度の抑制、さらに健康状態と運動耐容能の改善を目的に用いられる。既存の COPD 治療薬は、COPD の特徴である肺機能の長期的な低下を抑制するという点を確定的に示してはいない。
- β_2 刺激薬と抗コリン薬はともに、短時間作用型の製剤より長時間作用型の製剤の方が望ましい。有効性と副作用の観点から、経口気管支拡張薬より吸入気管支拡張薬の方が望ましい。
- 増悪リスクの高い患者には、長時間作用型気管支拡張薬に加えて、吸入コルチコステロイドの長期投与が推奨される。
- COPD においては、経口または吸入コルチコステロイドによる長期単独療法は推奨されない。
- ホスホジエステラーゼ - 4 阻害薬であるロフルミラストは、FEV₁が予測値の50%未満で、慢性気管支炎を有し、頻回の増悪がある患者において、増悪の軽減に有用と考えられる。
- COPD 患者では、インフルエンザワクチンにより、重篤な疾患のリスク（下気道感染による入院など）および死亡リスクが低減される。
- 現在、抗生物質の使用は、感染による COPD の増悪や他の細菌感染を治療する場合を除き、COPD の適応ではない。
- 平坦な場所を自分のペースで歩行する際でも息切れがある全ての COPD 患者において、リハビリテーションと身体活動の継続が有益であると考えられ、運動耐容能と QOL が向上し、呼吸困難や疲労の症状が軽減する。

表4-1 安定期 COPD の治療に対する目標



である。

COPD 患者にとって、COPD の病態やその進行に関与する危険因子を理解し、さらに、最適な管理および健康状態を達成するための患者と医療従事者の役割を理解することは必要不可欠である。診察する医療従事者の役割や診察の頻度は医療システムによって異なる。継続的なモニタリングにより治療目標が達成されていることを確認すべきであり、このモニタリングには危険因子への曝露の継続的な評価と、疾患の進行、治療効果、予測される副作用、増悪歴、および併存症のモニタリングを含めるべきである。また患者は、健康的な生活についての一般的なアドバイス、たとえば食事療法や運動療法の有用性について、十分な説明を受けなければならない。

COPD の予防と治療において、外的危険因子の特定と抑制は重要である。タバコ喫煙は最も一般的で特定しやすい危険因子であるため、全ての喫煙者に対して禁煙を奨励すべきである。職業上の粉塵、煙、ガス、および屋内外の大気汚染物質に対する個人の総曝露量を抑制することはそれに比べると難しいが、試みるべきである。

危険因子の特定と曝露の抑制

タバコの煙

喫煙を継続している全ての COPD 患者にとって、禁煙はもっとも重要な介入である（エビデンス A）。医療従事者は禁煙を勧め介入のための情報を提供することが重要であり、COPD や呼吸器症状と無関係の理由で来院した場合でも、喫煙している全ての患者に対して禁煙を推奨すべきである。

職業上の曝露

職業上の曝露を抑制するための介入が COPD の発症・増悪を軽減するかどうかについて証明した研究はないものの、可能であれば潜在的な悪化因子への継続的な曝露を回避するよう患者に助言することは当然である（エビデンス D）。

緒言

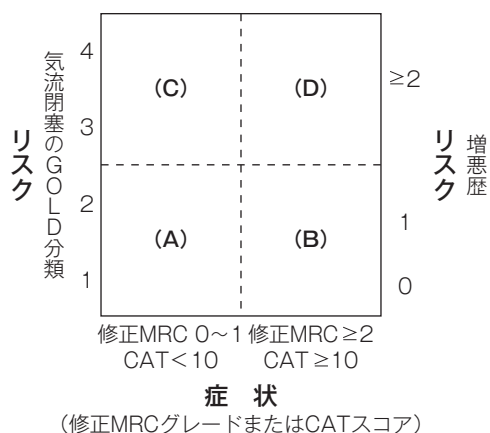
COPD と診断されたら、現在の症状軽減と将来のリスク低減を図るため、COPD の個別評価に基づく効果的な管理が必要である（表 4-1）。このような目標は治療による副作用を最小限にして達成しなければならないが、COPD 患者では、診断に慎重さを要し、かつ治療を要する併存症を有することが多いためこのことは特に重要

屋内外の大气汚染

屋内外の大气汚染によるリスクを低減させることは、実行可能であり、公共政策、地方自治体や国の資源の活用、文化的行動変容、さらに個々の患者レベルによる防御手段を併用することが必要である。特に女性と子供におけるバイオマス燃料煙への曝露の低減は、世界的な COPD 有病率を減少させる上で非常に重要な目標である。効率的な換気、汚染物質を出さない料理用コンロ、排気筒の使用、およびそれらに類した介入が可能であり、推奨されるべきである^{379,380} (エビデンスB)。

表4-2. COPD の評価における症状 / リスクのモデル

このリスク評価では、GOLD 分類または増悪歴による評価のうちより高いリスク評価結果を採用すること



患者の個別評価	特徴	スパイロメトリーによる分類	1年あたりの増悪	修正MRC	CAT
A	リスク、症状レベルがともに低い	GOLD 1~2	≤1	0~1	<10
B	リスクが低く、症状レベルが高い	GOLD 1~2	≤1	≥2	≥10
C	リスクが高く、症状レベルが低い	GOLD 3~4	≥2	0~1	<10
D	リスク、症状レベルがともに高い	GOLD 3~4	≥2	≥2	≥10

安定期 COPD の治療

旧版の GOLD レポートでは、COPD の治療に関する勧告は、スパイロメトリーの結果のみに基づいていた。これは COPD 治療の有効性に関して、臨床試験のエビデンスのほとんどが治療開始前の FEV₁ 値に依存しているという事実を反映している。しかし、FEV₁ 値のみで COPD の状態を十分に把握することはできない。このため安定期 COPD に対する治療戦略では、個々の患者の症状と将来の増悪リスクも考慮する必要がある。この個別評価について、表4-2に要約する。

臨床試験から日常診療のための勧告へ移行する際に考慮すべき事項

以下に示す診療指針は、本書の始めにあるエビデンスのレベルに関する検討で詳述しているとおり、臨床試験のエビデンスに基づいている。ただし、どの臨床試験においても対象患者は限定された集団であり、このため一般化の可能性が制限されることを認識することが重要である。COPD の臨床試験における重要な組み入れ基準は、治療開始前の FEV₁ 値、気管支拡張薬による可逆性の大きさ、喫煙歴、症状、および増悪の既往である。これらの組み入れ基準に関連する一般的な考慮事項をいくつか以下で検討する。

治療開始前の FEV₁ : COPD の薬物療法に関するエビデンスは、ほとんどが気流閉塞の重症度 [1 秒量対予測値 (FEV₁% predicted)] に基づいており、臨床試験の組み入れ基準としては多くの場合、スパイロメトリーによる GOLD 分類が利用されている。FEV₁ が予測値の 70% を超える患者 (GOLD 1) では、COPD 治療の有効性に関するエビデンスがほとんどなく、FEV₁ が予測値の 60% を超える患者では、抗炎症治療に関するエビデンスが全くない。薬物の併用投与 (吸入コルチコステロイドと長時間作用型 β₂ 刺激薬との併用) について検討した多くの研究は、GOLD 3~4 (重度~最重度の気流閉塞) の患者に限定されている。GOLD 2 の患者のみを対象とした試験はこれまでないため、この集団における併用治療の有効性のエビデンスは、GOLD 2 の患者が対象の一部に含まれる研究に基づく。TORCH¹⁹⁵ や UPLIFT²¹⁴ のような大規模試験には、GOLD 2 の下位層 (FEV₁ が予測値の 60% 未満) とはいえ、それぞれ 2,000 例を超える GOLD 2 の患者が含まれる。一般に治療効果があるというエビデンスがないことと、治療効果がないというエビデンスがあることは区別することが重要である。

気管支拡張薬による可逆性 : COPD の臨床試験では、これまで多くの場合組み入れ基準として気流閉塞の可逆性の小さいことが用いられている。可逆性試験は信頼できる評価項目ではなく³⁸¹、一般に気管支拡張薬に反応して生じる可逆性の大小は、1 年後の FEV₁ に対する治療効果の予測因子としては不良である³⁸²。したがって、臨床試験でよく用いられるこの組み入れ基準が治療の勧告の信頼性に与える影響は限定されている。

症状 : ほぼ全ての研究において呼吸器症状を有する患者が組み入れられており、無症状の患者に関するデータはない。層別化した症状のレベルに基づき結果を報告している研究はない。

増悪の予防 : 増悪が主要な評価項目となっている研究では、前年に頻回の増悪歴を認めることを条件とすることで、患者集団の「質を向上させる」ことが多い。これは、実際に増悪が起きる場合、増悪を予防する治療の効果を実証することが容易になることが多いためである。しかし、この組み入れ基準を用いていない大規模試験においても、気流閉塞がそれほど重度でない患者でも増悪の軽減が示されている^{195,214}。将来の増悪を予測する最も強力な因子は患者自身の増悪歴であると考えられ¹³²、そのため GOLD 委員会は過去の増悪歴に関する試験の組み入れ基準がどのようなものであっても、臨床試験で得られた有効性のエビデンスを日常診療における適切な患者に当てはめることは可能であると考えている。

サブグループ解析 : 中止・脱落者を含めた試験に参加した全員 (ITT

集団)が重症度分布の中央にある場合でも、両極端にある場合でも、臨床試験の結果は集団の全ての者に当てはまる可能性がある。サブグループ解析は、あらかじめ規定されたものであっても、そうでなくても、慎重に利用しなければならない。例えば、ある治療がITT集団では効果が認められないが、1つのサブグループに限定して効果があると思われる場合、他のグループの1つが治療中に悪化する可能性が非常に高い。対照的に、サブグループ解析は研究に参加した全ての患者において治療効果の大きさと傾向が一貫することが示されている場合に有用である。要するに、サブグループ解析は、特定のサブグループに治療効果があるという確固としたエビデンスをもたらすものではないが、ITT集団の結果を研究の組み入れ基準に適合する患者に当てはめることを確信を持って可能にする。サブグループ解析によりその後の試験で検証すべき仮説が得られることもある。

非薬物療法

症状と増悪リスクの個別評価に応じた COPD の非薬物的管理を表4-3に示す。

禁煙

禁煙は、COPD の重症度に関係なく喫煙している全ての COPD 患者に対する最も重要な介入である。

身体活動

身体活動は、全ての COPD 患者に推奨される。呼吸リハビリテーションに関する研究を除き、COPD に対して身体活動の推奨を裏付けるエビデンスは非常にわずかである(ただし運動は呼吸リハビリテーションの最も有益な要素と考えられている)。しかし、一般集団における運動の有益性および運動が心血管系疾患の一次予防と二次予防に果たす役割を考慮すれば、日常的な身体活動を推奨することは直感的に正しいと思われる。

リハビリテーション

呼吸リハビリテーションプログラムについては、患者の選択基準に関しさらに多くの情報が必要であるが、リハビリテーションと身体活動の継続は全ての COPD 患者に有益であると思われ、運動耐容能力が改善され、呼吸困難と疲労が減少する³⁸³(エビデンスA)。いくつかの研究では、息切れのある(通常、修正 MRC のグレードが1を超える)患者と、急性増悪後の患者において呼吸リハビリテーションの効果が実証されている。データからは呼吸リハビリテーシ

ョンプログラムを1回実施しただけでもこれらの効果を持続できることが示唆される^{341,384,385}。リハビリテーションプログラム終了後は効果が弱まるが、自宅で運動トレーニングを継続すれば患者の健康状態はリハビリテーション前より高いレベルで維持される(エビデンスB)。

ワクチン接種

COPD 患者のワクチン接種については、それぞれの国・地方自治体の政策、入手可能性、および経済性に依拠して判断する。

薬物療法

COPD の薬物療法は、症状の軽減、増悪の頻度と重症度の軽減、さらに健康状態と運動耐容能力の改善を目的に用いられる。既存の COPD 治療薬では、COPD の特徴である肺機能の長期的な低下が抑制されるということは確定的には示されていない^{126,159,175,176}。

COPD の治療に一般的に使用される薬剤の種類を表3-3に示す。これらの薬剤の作用については、第3章に詳述している。同じクラス内の薬剤の選択は、その薬剤の入手可能性と患者の反応性に基いて決定する。症状と増悪リスクの個別評価に従った、COPD に対する初期の薬物療法のモデル案を表4-4に示す。

グループAの患者は症状がわずかで、増悪リスクが低い。FEV₁が予測値の80%を超える患者(GOLD 1)については薬物療法の有効性を裏付ける明確なエビデンスが得られていない。しかし、グループAの全ての患者に肺機能と息切れへの効果に基づき短時間作用型気管支拡張薬が第一選択として推奨される。第二選択は、短時間作用型気管支拡張薬の併用か長時間作用型気管支拡張薬の導入である。このステップアップについてはエビデンスが不十分で、併用に関する研究は少なく^{191,386}、長時間作用型気管支拡張薬を用いた治療に関する試験のほとんどは気流閉塞が比較的軽度の患者を対象に実施されている^{212,387}。

グループBの患者は症状がより重大だが、それでも増悪リスクは低い。長時間作用型気管支拡張薬は短時間作用型気管支拡張薬(必要に応じて使用、すなわち頓用)より優れており、このため推奨されている^{212,387}。最初の治療として、特定のクラスの長時間作用型気管支拡張薬が推奨されるようなエビデンスはない。個々の患者において症状の軽減に対する患者の感じ方に基づき選択すべきである。重度の息切れがある患者には、長時間作用型気管支拡張薬の併用が第二選択となる^{237,238}。この治療方法については短期研究が報告されているのみで、長時間作用型気管支拡張薬を併用している患者に

表4-3. COPD の非薬物療法

患者グループ	必須	推奨	地域のガイドラインに応じて実施
A	禁煙(薬物療法が含まれる場合あり)	身体活動	インフルエンザワクチン接種 肺炎球菌ワクチン接種
B~D	禁煙(薬物療法が含まれる場合あり) 呼吸リハビリテーション	身体活動	インフルエンザワクチン接種 肺炎球菌ワクチン接種

表4-4. COPD に対する初期の薬物療法*

患者グループ	第一選択	第二選択	代替の選択肢**
A	短時間作用型抗コリン薬の頓用 または 短時間作用型 β_2 刺激薬の頓用	長時間作用型抗コリン薬 または 長時間作用型 β_2 刺激薬 または 短時間作用型 β_2 刺激薬と 短時間作用型抗コリン薬	テオフィリン
B	長時間作用型抗コリン薬 または 長時間作用型 β_2 刺激薬	長時間作用型抗コリン薬と 長時間作用型 β_2 刺激薬	短時間作用型 β_2 刺激薬 短時間作用型抗コリン薬 テオフィリン もしくはこれらの併用
C	吸入コルチコステロイド+ 長時間作用型 β_2 刺激薬 または 長時間作用型抗コリン薬	長時間作用型抗コリン薬と 長時間作用型 β_2 刺激薬	ホスホジエステラーゼ - 4 阻害薬 短時間作用型 β_2 刺激薬 短時間作用型抗コリン薬 テオフィリン もしくはこれらの併用
D	吸入コルチコステロイド+ 長時間作用型 β_2 刺激薬 または 長時間作用型抗コリン薬	吸入コルチコステロイドと 長時間作用型抗コリン薬 または 吸入コルチコステロイド+ 長時間作用型 β_2 刺激薬と 長時間作用型抗コリン薬 または 吸入コルチコステロイド+ 長時間作用型 β_2 刺激薬と ホスホジエステラーゼ - 4 阻害薬 または 長時間作用型抗コリン薬と 長時間作用型 β_2 刺激薬 または 長時間作用型抗コリン薬と ホスホジエステラーゼ - 4 阻害薬	カルボシステイン 短時間作用型 β_2 刺激薬 短時間作用型抗コリン薬 テオフィリン もしくはこれらの併用

*各剤の薬剤はアルファベット順に記載しているため、必ずしも優先順ではない。

**この欄に記載した薬剤は、単独で使用する場合も、第一選択や第二選択の欄に記載した他の方法と併用する場合もある。

については注意深く経過を観察し、その治療効果を評価しなければならない。代替の選択肢には短時間作用型気管支拡張薬やテオフィリンなどがある。テオフィリンは、吸入気管支拡張薬が入手できないまたは費用の点で使用できない場合に用いられる。

グループCの患者は、症状はわずかであるが、増悪リスクが高い。第一選択として、吸入コルチコステロイド＋長時間作用型 β_2 刺激薬の配合剤か、長時間作用型抗コリン薬が推奨される^{195,212,214,240,244,251,388}。残念ながら、これらの治療を直接比較した研究は1件のみであり、この研究から差を見出すのは困難である³⁸⁹。第二選択としては、長時間作用型気管支拡張薬の2剤併用か、吸入コルチコステロイドと長時間作用型抗コリン薬の併用がある。長時間作用型抗コリン薬と長時間作用型 β_2 刺激薬は、いずれも増悪リスクを低減し^{212,387}、優れた長期研究はないもののこの併用の原則は妥当と思われる（ただし、多くの国では高額である）。吸入コルチコステロイドと長時間作用型抗コリン薬の併用はエビデンスに基づいて推奨されているものではないが、この治療を裏付けるエビデンスがないのは理論的根拠に疑念があるというより、製薬業界の関心がないためと思われる。代替の選択肢には、短時間作用型気管支拡張薬やテオフィリンなどがあり、長時間作用型吸入気管支拡張薬が入手できないまたは費用の点で使用できない場合に用いられる。ホスホジエステラーゼ-4阻害薬は、患者に慢性気管支炎がある場合に検討することがある^{264,266}。

グループDの患者は症状が多く、増悪リスクが高い。増悪リスクの低減が最も重要と考えられるため、第一選択薬の理論的根拠はグループCの患者と同じである。第二選択としては、3種類の薬剤全て（吸入コルチコステロイド＋長時間作用型 β_2 刺激薬の配合剤と長時間作用型抗コリン薬）の併用が推奨される²⁵⁶が、この治療には相反する知見があり²⁵⁷、この治療は主に短期研究から裏付けられている³⁹⁰。慢性気管支炎を有する患者の場合、第一選択の治療にホスホジエステラーゼ-4阻害薬を追加することも可能である²⁶⁶。ホスホジエステラーゼ-4阻害薬は、長時間作用型気管支拡張薬に追加した場合に効果がある²⁶⁴が、吸入コルチコステロイドに追加した場合の効果に関するエビデンスは比較的妥当性の低い二次解析から得られたものである。代替の選択肢には短時間作用型気管支拡張薬などがあり、長時間作用型吸入気管支拡張薬が入手できないまたは費用の点で使用できない場合にはテオフィリンやカルボシステイン²⁹⁶を使用する場合がある。

気管支拡張薬—勧告事項

- β_2 刺激薬と抗コリン薬では、短時間作用型の製剤より長時間作用型の製剤の方が望ましい（エビデンスA）。
- 短時間作用型または長時間作用型の β_2 刺激薬と抗コリン薬との併用は、単独では症状が改善しない場合に検討する（エビデンスB）。
- 有効性と副作用の観点から、経口気管支拡張薬より吸入気管支拡張薬の方が望ましい（エビデンスA）。
- テオフィリンの投与は、比較的有效性が低く副作用が多いというエビデンスがあるため、他の気管支拡張薬の長期投与が利用できない場合や費用の点で使用できない場合を除き、推奨されない（エビデンスB）。

コルチコステロイドとホスホジエステラーゼ-4阻害薬—勧告事項

- COPD患者に対し、吸入コルチコステロイドや他の薬剤に反応する患者を特定するために経口コルチコステロイドを短期投与することを推奨するエビデンスはない。
- 長時間作用型気管支拡張薬で十分にコントロールされない増悪が頻繁に認められる重度および最重度COPD患者には、吸入コルチコステロイドの長期投与が推奨される（エビデンスA）。
- COPDでは、経口コルチコステロイドによる長期単独療法は推奨されない（エビデンスA）。
- COPDでは、吸入コルチコステロイドを用いた長期単独療法は、吸入コルチコステロイドと長時間作用型 β_2 刺激薬の併用より効果が低いため推奨されない（エビデンスA）。
- 慢性気管支炎を有し、長時間作用型気管支拡張薬で十分にコントロールされない増悪が頻繁に起こる重度および最重度COPD患者に対しては、増悪軽減を目的にホスホジエステラーゼ-4阻害薬であるロフルミラストを使用する場合もある（エビデンスB）。

モニタリングと経過観察

COPDでは定期的経過観察が不可欠である。最善のケアを行っても、肺機能は徐々に悪化すると予想される。治療法を修正すべき時期を判断するため、また発現の可能性があるあらゆる合併症を特定するため、症状と気流閉塞の客観的測定項目をモニタリングすべきである。経過観察時の診察では、初回評価時と同様、症状（特に、新たな症状や悪化している症状）の確認と理学的検査などを行う。

疾患の進行と合併症の発現の評価

測定項目：肺機能の低下を追跡するには、スパイロメトリーを1年に1回以上実施して、肺機能が急速に低下している患者を特定するのが最も良い。COPD Assessment Test (CAT)¹²⁴などの質問票は2～3ヵ月おきに実施してもよい。その傾向と変化は1回のみ測定値より有用である。

症状：各診察時に前回の診察以降、咳嗽と喀痰、息切れ、疲労、活動の制限、および睡眠障害など、症状に変化があるかどうかを尋ねること。

喫煙状態：各診察時に現在の喫煙状態および煙への曝露を評価すること。COPD危険因子への曝露を可能な限り抑制するため、禁煙プログラムへの参加を強く推奨すること。

薬物療法と他の治療法の評価

疾患の進行に合わせて治療法を適宜調整するため、経過観察の診察時ごとに現行の治療内容の検討などを行う必要がある。さまざまな薬剤の用量、治療内容の遵守、吸入手技、症状コントロールにおける現行の治療内容の有効性、治療の副作用について評価しなければならない。不必要な多剤併用の回避に重点を置き、適宜、治療の修正を行うことが推奨される。

個々の患者レベルでは、FEV₁などの測定値とCATなどの質問票は有用であるが、臨床的に重要な反応の大きさは評価間でのばらつ

きより小さいため完全に信頼できるわけではない。このため、患者の症状に治療の効果があつたかどうかを判断する際、以下に示す質問が有用であると考えられる。

- この治療を始めてから、何か変わったことはありますか？
- 良くなっている場合：
 - 息切れは減っていますか？
 - 以前より活動的になりましたか？
 - よく眠れるようになりましたか？
 - どのような変化か教えてください。
- その変化は、あなたにとって意味のあることですか？

増悪歴のモニタリング

全ての増悪について、頻度、重症度、および考えられる原因を評価すること³⁹¹。喀痰量の増加、呼吸困難の急激な悪化、および膿性痰には注意すべきである。医療機関を予定外に受診したか、電話をかけて助けを求めたか、および緊急・救急ケア施設を利用したか、個別に調べることが重要である。増悪の重症度は、気管支拡張薬やコルチコステロイドの必要性の増大と、抗生物質の投与の必要性によって推定できる。入院した場合、施設名、入院期間、何らかの救命治療や機械的人工呼吸によるサポートを受けたかどうかなどを含めて記録すべきである。

併存症のモニタリング

併存症は COPD ではよくみられ、COPD に伴う障害を増幅し COPD の管理を複雑にする可能性がある。特定の併存症に対するより統合的な疾患管理指針ができるまでは、地域の治療指針に従ってこれらの各併存症の特定および管理に重点を置くべきである（第 6 章も参照）。

COPD 患者における外科療法

術後の肺合併症は術後の心合併症と同程度に重要かつ一般的であり、COPD 患者では、外科療法によるリスク増大の重要な要素である³⁹²。リスクに寄与する可能性のある主な因子は、喫煙、一般的な健康状態が不良、年齢、肥満、および COPD の重症度などである。術後肺合併症の包括的な定義には、主要な肺・呼吸器合併症のみを、すなわち肺感染症、無気肺、気流閉塞の増悪のみを含めるべきである。これらの合併症は全て急性呼吸不全や、COPD の悪化につながる可能性がある^{291,393~395}。

COPD 患者における術後肺合併症のリスク増大は、COPD の重症度によって異なると考えられるが、最も重要な予測因子は手術部位であり、切開部が横隔膜に近いほどリスクが増大する³⁹⁴。ほとんどの報告では、硬膜外麻酔や脊髄麻酔の方が全身麻酔よりリスクが低いと結論づけているが、完全に一樣な結果が得られているわけではない。

肺切除術では、詳細な病歴、理学所見、胸部 X 線、および肺機能検査により、個々の患者の危険因子を特定しなければならない。肺機能検査の意義については賛否両論があるが、肺切除術の候補となる COPD 患者は全て、気管支拡張薬による反応性と合わせた肺機能、

静的肺気量、拡散能力 (DL_{CO})、安静時の動脈血ガスなどの一連の検査を全て受けるべきであるという点では、コンセンサスが得られている^{396,397}。肺機能不良のため手術合併症のリスクが高い COPD 患者では、例えば血流分布と運動能力の検査により、肺機能をさらに評価する必要がある^{396,397}。

肺切除術の術後合併症リスクは、術後の肺機能の低下 (FEV_1 または DL_{CO} が予測値の 30~40% 未満) あるいは運動能力の低下 (最大酸素摂取量が 10 mL/kg/分未満または予測値の 35% 未満) が予測される患者で増大すると考えられる。外科療法を遂行するかどうかは、外科医、呼吸器専門医、プライマリケアを行う臨床医、および患者が話し合った後で最終決定すべきである。臨床症状を有する、または運動能力に制限がある、もしくはその両方を有する安定期 COPD 患者の場合、術後の肺合併症を予防するため外科療法の前に集中的な治療を行うべきである。その際には、外科療法を受けるつもりのない安定期 COPD 患者に対して既に十分に確立されているあらゆる方法を用いなければならない。増悪がある場合には外科療法は延期すべきである。

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

第5章

増悪の管理

第5章：増悪の管理

キーポイント：

- COPDの増悪は急性の事象であり、薬剤の変更につながるほどの日常の変動を超えた呼吸器症状の悪化を特徴とする。
- COPDの増悪は、いくつかの因子によって引き起こされると考えられる。最も多い原因はウイルス性上気道感染と気管支樹の感染と思われる。
- 増悪の診断は日常の変動を超える急激な症状（増悪前の呼吸困難、咳嗽、喀痰など）の変化を訴える患者の臨床所見のみに基づき行う。
- COPD増悪の治療目標は、現在の増悪による影響を最小限にすることと、その後の増悪の再発を予防することである。
- 増悪の治療に望ましい気管支拡張薬は、通常、短時間作用型吸入 β_2 刺激薬の単独投与または短時間作用型抗コリン薬との併用である。
- 全身性コルチコステロイドと抗生物質の投与により、回復期間の短縮、肺機能（FEV₁）と動脈血低酸素血症（PaO₂）の改善、早期再発リスクの低減、治療失敗の頻度減少、および入院期間の短縮が可能である。
- COPD増悪は、予防できることが多い。禁煙、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種、現行の治療法に関する知識（吸入器の取り扱いなど）、長時間作用型吸入気管支拡張薬の投与（吸入コルチコステロイドを併用するかどうかは問わない）、ならびにホスホジエステラーゼ-4阻害薬の投与は、いずれも増悪の頻度と入院の回数を減少する介入である。

アシドーシスを伴う高炭酸ガス血性の増悪で入院した患者の場合、院内死亡率は約10%である⁴⁰²。機械的人工呼吸が必要な場合、退院1年後の死亡率は40%に達し、入院3年後の全死亡率は49%と高い^{401,405}。増悪の予防、早期発見、および早期治療はCOPDの負荷を軽減する上で極めて重要である⁴⁰⁶。

COPDの増悪は、いくつかの因子によって引き起こされると考えられる。最も多い原因は気道感染（ウイルス性または細菌性）と思われる。気管支鏡を用いた研究では、50%以上の患者においてCOPDの増悪時に下気道に細菌を認めることが示されている⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹が、これらのうちかなりの割合の患者ではCOPD安定期においても下気道に細菌が定着している。一方、COPDの何回かの増悪中に細菌負荷が増加すること^{410,412}、および患者がこれまで感染したことがない細菌株への感染がCOPDの増悪と関連すること⁴¹³がいくらか示されている。大気汚染によっても、COPDの増悪が引き起こされる場合がある^{414,416}。しかし、COPDの重度の増悪の約3分の1については原因が確認できない。COPDの増悪が特に生じやすい患者がいる一方で、そうでない患者もいる。毎年2回以上の増悪が報告される患者は「頻繁な増悪が認められる患者（frequent exacerbators）」と定義されることが多く¹³²、この表現型は長期間変化しないと思われる。

COPD患者の呼吸器症状（特に呼吸困難）の増悪では、感染および汚染物質への曝露のほかさまざまなメカニズムが原因である可能性があり、それらのメカニズムは同一患者内で重複することがある。鑑別診断時には、肺炎、肺塞栓症、うっ血性心不全、不整脈、気胸、および胸水など、増悪に似ている、または増悪を悪化させる可能性のある疾患を考慮しなければならず、そのような疾患がある場合は治療する必要がある^{128,291,398,417}。維持療法の中断が増悪につながることも示されている。

診断

現在のところ、増悪の診断は日常の変動を超える急激な症状（増悪前の呼吸困難、咳嗽、喀痰など）の変化を訴える患者の臨床所見のみに基づき行う。将来的にはバイオマーカーまたはバイオマーカーパネルにより正確な病因診断が可能となることが望ましい。

定義

COPDの増悪は急性の事象であり、薬剤の変更につながるほどの日常の変動を超えた呼吸器症状の悪化を特徴とする^{128,130}。

COPDの増悪はCOPDの進行において重要な事象であるが、それは以下の理由による。

- 患者の生活の質に悪影響を及ぼす^{144,391}。
- 症状と肺機能に影響を及ぼし、回復に数週間かかる³⁹⁸。
- 肺機能の低下が加速する^{399,400}。
- 著しい死亡率と関連する（特に、入院が必要な増悪の場合）。
- 社会経済的費用が高額である⁴⁰¹。

評価

増悪の評価は、患者の病歴と重度の臨床徴候（表5-1および5-2）ならびにいくつかの臨床検査（入手できる場合）に基づく。

表5-1. COPDの増悪の評価：病歴

- 気流閉塞の程度に基づく COPD の重症度
- 悪化または新たな症状が認められた期間
- 過去の増悪の回数（総計 / 入院）
- 併存症
- 現在の治療内容
- 人工呼吸療法の使用歴

表5-2. COPDの増悪の評価：重度の徴候

- 補助呼吸筋の使用
- 胸壁の奇異性運動
- 中心性チアノーゼの悪化もしくは新たな出現
- 末梢性浮腫の出現
- 血行動態の不安定性
- 精神状態の低下

増悪の重症度を評価するため、以下の検査を検討する。

- パルスオキシメーターによる評価は、酸素療法の経過の確認、調整などに有用である。急性呼吸不全の合併または慢性呼吸不全の急性増悪の合併が疑われる場合（大気呼吸下において、 PaO_2 が8.0 kPa (60 mmHg) 未満の場合で、 PaCO_2 が6.7 kPa (50 mmHg) を超えるかどうかは問わない）、動脈血ガスの測定が極めて重要である。人工呼吸療法の開始前には、酸-塩基状態の評価が必要である^{291,418}。
- 胸部X線は、他の診断を除外するのに有用である。
- 心電図は、心障害の合併を診断する上で助けとなる。
- 全血球数から、赤血球増加症（ヘマトクリットが55%超）、貧血、または白血球増加症が特定できる。
- 増悪中に膿性痰がみられる場合、経験的に抗生物質投与が妥当である¹¹⁴。インフルエンザ桿菌、肺炎球菌、およびモラクセラカタラーリスは、増悪に最もよく関与が認められる病原菌であり⁴⁰⁹、GOLD 3とGOLD 4の患者では、緑膿菌が重要となる。感染による増悪が初期の抗生物質投与に反応しない場合、痰培養と抗生物質感受性試験を実施すべきである²⁹¹。
- 電解質異常や高血糖症などの生化学的検査の異常は、増悪と関連すると考えられる。しかし、これらの異常は、関連する併存症が原因である場合もある。

増悪時のスパイロメトリーは実施が困難な場合があること、および測定値が十分に正確でないことから推奨されない。

治療方法

治療目標の設定

COPD 増悪の治療目標は、現在の増悪による影響を最小限にすることと、その後の増悪の再発を予防することである⁴¹⁹。増悪の管理は、増悪、安定期の COPD の重症度などに応じて外来または入院で行うことができる。80% を超える増悪が気管支拡張薬、コルチコステロイド、および抗生物質などによる薬物療法により外来で管理可能である^{132,143,214}。

表5-3は、COPD 増悪が認められた患者における病院での評価または入院の可能性がある適応についてである。患者が救急外来を受診した場合、まず酸素療法を実施して増悪が生命を脅かすものであるかどうかを確認する（表5-3）。生命を脅かすものであれば、患者を直ちにICUに入院させるべきである。生命を脅かすものでない場合は救急外来または病院で表5-4に詳述するとおり管理することができる。入院による増悪の管理には、表5-5に詳述するとおり薬物療法のほか、呼吸管理（酸素療法、換気療法）などを実施する。

表5-3. 病院での評価または入院が適応となる可能性がある場合*

- 突然の安静時呼吸困難の発現など、症状の顕著な増悪
- 安定期の COPD が重度
- 新たな身体所見の発現（例：チアノーゼ、末梢性浮腫）
- 初期治療に反応しない増悪
- 重篤な併存症の存在（例：心不全、または不整脈の新たな発症）
- 頻繁な増悪
- 高齢者
- 在宅サポートが不十分

*地域の資源を考慮する必要がある。

薬物療法

COPD の増悪に最もよく使用される薬剤は、気管支拡張薬、コルチコステロイド、および抗生物質の3種類である。

短時間作用型気管支拡張薬：対照比較試験はないが、増悪の治療に望ましい気管支拡張薬は、通常、短時間作用型吸入 β_2 刺激薬の単独投与または短時間作用型抗コリン薬との併用である^{290,291}（エビデンスC）。吸入コルチコステロイドの併用の有無に関わらず、増悪時における長時間作用型吸入気管支拡張薬（ β_2 刺激薬または抗コリン薬のいずれか）の使用について評価を行っている臨床研究はない。短時間作用型気管支拡張薬の送達経路について検討した系統的レビューでは、定量噴霧式吸入器（スパーサーの有無は問わない）とネブライザーとの間で FEV_1 に有意差は見出されなかった⁴²⁰

が、重症度の高い患者にはネブライザーの方が便利な場合がある。メチルキサンチン類（テオフィリンまたはアミノフィリン）の静脈内投与は第二選択として検討し、短時間作用型気管支拡張薬への反応が不十分な場合に一部の症例に限って利用する⁴²¹⁻⁴²⁵（エビデンスB）。メチルキサンチン類は副作用が著しく、肺機能と臨床エンドポイントへの効果はそれほど大きくなく一貫性がない^{426,427}。

**表5-4. 生命を脅かすものではないが
重度の増悪に対する管理***

<ul style="list-style-type: none"> • 症状の重症度、血液ガス、胸部X線の評価 • 酸素療法の実施と、連続した動脈血ガス測定値の入手 • 気管支拡張薬： <ul style="list-style-type: none"> – 短時間作用型気管支拡張薬の増量、投与回数の増加など – 短時間作用型のβ_2刺激薬と抗コリン薬の併用 – スペースーまたは圧縮空気式（ジェット）ネブライザーの使用 • コルチコステロイドの経口投与または静脈内投与の追加 • 細菌感染の徴候がある場合、抗生物質投与の検討（経口投与、または場合によっては静脈内投与） • 非侵襲的人工呼吸療法の使用の検討 • 常時必要なこと： <ul style="list-style-type: none"> – 体液バランスと栄養状態のモニタリング – ヘパリンまたは低分子量ヘパリンの皮下投与の検討 – 関連疾患（例：心不全、不整脈）の確認と治療 – 患者の状態の詳細なモニタリング
--

*地域の資源を考慮する必要がある。

表5-5. 入院管理の治療内容項目

呼吸管理 <ul style="list-style-type: none"> 酸素療法 換気サポート <ul style="list-style-type: none"> 非侵襲的換気療法 侵襲的換気療法 薬物療法 <ul style="list-style-type: none"> 気管支拡張薬 コルチコステロイド 抗生物質 補助療法

コルチコステロイド：二次医療に関する研究のデータでは、COPD増悪時における全身性コルチコステロイドにより、回復期間の短縮、肺機能（FEV₁）と動脈血低酸素血症（PaO₂）の改善⁴²⁸⁻⁴³¹（エビ

デンスA）、早期再発リスクの低減、治療失敗の頻度減少、および入院期間の短縮^{428,430,432}が示されている。1日あたり30~40 mgのプレドニゾロンを10~14日間投与することが推奨される（エビデンスD）。経口プレドニゾロンによる治療が望ましい⁴³³。増悪の治療では、コルチコステロイドの経口投与の代わりにネブライザーによるブデソニドの単独投与を行う場合がある（ただし、費用はより高い）^{429,434,435}。

抗生物質：COPDの増悪では、ウイルスまたは細菌が感染病原体であると考えられる^{273,436}が、増悪時の抗生物質の使用については現在も議論がある。このようにはっきりしないのは、気管支炎（急性または慢性）とCOPDの増悪を区別しなかった研究、プラセボ対照でない研究、胸部X線検査を実施しておらず患者に肺炎の徴候があるかどうか分からない研究などがあることに起因する。患者に細菌感染の臨床徴候がある場合（例：喀痰の膿性化）、増悪時の抗生物質の使用を裏付けるエビデンスがある¹¹⁴。入手できる非常にわずかなプラセボ対照研究を用いた系統的レビューでは、抗生物質により短期の死亡リスクが77%低下、治療の失敗が53%減少、喀痰の膿性化が44%減少することが示されている。このレビューでは、抗生物質の使用はCOPD増悪を有する中等度または重度患者で、咳嗽の増加と喀痰の膿性化を認める患者についてのみ裏付けられる^{437,438}。外来患者の痰培養は、時間がかかりすぎる（最低2日）ことと、技術的な理由でしばしば信頼できる結果が得られないことから（すなわち、痰を喀出してから微生物学的検査室で分析するまで4時間を超える時間が経過する）実施できない。抗生物質の使用を判断する上で、細菌感染の特異的マーカーであるプロカルシトニンⅢが有用である場合がある⁴³⁹が、この検査は高額であるため広く認められてはいない。人工呼吸（侵襲的または非侵襲的）を必要とする増悪が認められるCOPD患者を対象とした研究において、抗生物質を使用しない場合死亡率と続発性院内肺炎の発症率が高いことが示されている⁴⁴⁰。

要約すると、抗生物質はCOPD増悪が認められた患者で、呼吸困難の増悪、喀痰量の増加、および喀痰の膿性化という3つの主症状がある場合（エビデンスB）、それらの主症状のうち2つがありそのうち1つが喀痰の膿性化である場合（エビデンスC）、あるいは人工呼吸（侵襲的または非侵襲的）を要する場合（エビデンスB）に投与すべきである²⁷³。推奨される抗生物質投与期間は通常5~10日である（エビデンスD）。

抗生物質は、地域の細菌耐性のパターンに基づき選択すべきである。通常、初期の経験的投与としてアミノペニシリンの単独投与、あるいはクラブラン酸、マクロライド、またはテトラサイクリンとの併用投与を実施する。頻繁な増悪、重度の気流閉塞^{417,441}、人工呼吸を要する増悪⁴¹²などが認められる患者ではグラム陰性菌（例：*Pseudomonas*種）または上述の抗生物質に感受性のない耐性病原菌が存在する場合があるため、喀痰または肺から採取した他の物質を培養すべきである。投与経路（経口または静脈内）は、患者が食事できるかどうか、および抗生物質の薬物動態に応じて決定するが、抗生物質は経口投与が望ましい。呼吸困難と喀痰の膿性化の改善により臨床的效果が示唆される。

補助療法：患者の臨床状態に応じて、体液バランスが適切かどうかを検討すべきであり、その際には特に利尿薬や抗凝固薬の投与、併

存症の治療，および栄養面に対する処置に注意する。医療従事者は能動喫煙に対し常時厳重な処置を取るべきである。

呼吸管理

酸素療法：酸素療法は，増悪の入院治療の重要な要素である。酸素投与量は患者の低酸素血症が改善するよう調節しなければならず，目標とすべき飽和度は88～92%である⁴⁴²。酸素投与を開始したら動脈血ガスを30～60分後に測定して，CO₂貯留もしくはアシドーシスがなく酸素投与が十分であることを確認すべきである。ベンチュリマスク（高流量酸素供給システム）は，鼻カニュラよりも酸素濃度のコントロールが正確であるが，患者側が受け入れられない可能性が高い²⁹¹。

換気サポート：患者によっては，集中治療室（ICU）への緊急入院が必要な場合がある（表5-6）。重度の増悪がある患者の場合，急性呼吸不全の特定と管理を適切に行えるスタッフ，技術，および機器があるのであれば，中等度病棟または呼吸器専門治療室への入院が適切と考えられる。

増悪時の換気サポートは，非侵襲的換気療法（鼻マスクまたは顔マスクによる）と侵襲的換気療法（経口気管内挿管または気管切開による）のいずれでも実施できる。呼吸刺激薬は急性呼吸不全には推奨されない²⁹⁰。

非侵襲的人工呼吸療法：非侵襲的人工呼吸療法（NIV）は，急性呼吸不全に関する数件の無作為対照試験で検討されており，成功率は一貫して80～85%となっている⁴⁴³⁻⁴⁴⁶。NIVにより呼吸性アシドーシスが改善し（pHが上昇してPaCO₂が低下），呼吸数が低下し，息切れの重症度が軽減し，人工呼吸器関連肺炎などの合併症が減少し，入院期間が短縮する（エビデンスA）。さらに重要なことに，この介入により死亡率と挿管率が低下する^{444,447-449}（エビデンスA）。表5-7に，NIVの適応を要約する⁴⁴³。

表5-6. ICU入院の適応*

- 初期救急治療に対して不応性の重度の呼吸困難
- 精神状態の変化（錯乱，嗜眠，昏睡）
- 酸素療法および非侵襲的人工呼吸にもかかわらず，持続または悪化する低酸素血症（PaO₂<5.3 kPa,40 mmHg），または重度のまたは悪化する呼吸性アシドーシス（pH<7.25）
- 侵襲的人工呼吸を必要とする
- 血行力学的不安定性—血管収縮薬の必要性

*地域の医療資源を考慮する必要あり。

侵襲的人工呼吸療法：増悪時における侵襲的人工呼吸療法開始の適応を表5-8に示しており，この中に初期のNIV試行に失敗した場合がある⁴⁵⁰。COPDにおいてNIVの一般的な臨床使用経験が蓄積されてきているため，侵襲的人工呼吸療法に対する適応がいくつかNIVで治療可能となっており，いくつかの状況を除けば非侵襲的

換気療法の試行が無駄になることはない⁴⁵⁰。

表5-7. 非侵襲的人工呼吸療法の適応^{291,445,451,452}

以下のうち，1項目以上：

- 呼吸性アシドーシス（動脈pH<7.35またはPaCO₂≥6.0 kPa,45 mmHg）
- 呼吸補助筋の使用，腹部の奇異性動作，または肋間腔の陥没など，呼吸筋の疲労または呼吸仕事量の増加あるいはその双方が示唆される臨床徴候を伴う，重度の呼吸困難

表5-8. 侵襲的人工呼吸療法の適応

- NIVが忍容できない，またはNIVに失敗
- 呼吸停止または心停止
- 呼吸停止（意識消失または息苦しさによるあえぎを伴うもの）
- 意識低下，鎮静によるコントロールが不十分な精神運動性激越
- 大量の誤嚥
- 呼吸器分泌物を持続的に除去できない
- 心拍数50/分未満で，俊敏性に欠ける
- 血行動態が重度に不安定で，補液と血管作動薬に反応しない
- 重度の心室性不整脈
- NIVが忍容できない患者において，生命を脅かす低酸素血症を認める場合

最重度COPD患者における侵襲的換気療法の使用は，生じている事象の可逆性，患者の希望，および集中治療施設の利用可能性に影響される。可能な場合は，患者自身が治療に関する希望（事前指示または「生前の遺言」）を明示することでこれらの難しい判断が解決しやすくなる。主な危険性として，人工呼吸器関連肺炎リスク（特に，多剤耐性菌が蔓延している場合），気圧性外傷，自発換気への離脱困難などがある。

一部，反対意見があるが，呼吸不全を発症したCOPD患者の急性期死亡率はCOPD以外の理由で換気を行った患者の死亡率より低い⁴⁵³。

これに関わらず，他の方法で生存できる可能性のある患者が予後に対する根拠のない悲観から，挿管のための集中治療を拒絶する場合があるというエビデンスがある⁴⁵⁴。急性呼吸不全を呈した多数のCOPD患者を対象とした研究では，院内死亡率は17～49%と報告された⁴⁰³。さらにその後12ヵ月間にも死亡例が報告され，特に侵襲的換気療法前の肺機能が不良（FEV₁が予測値の30%未満）の患者，呼吸器系以外の併存症がある患者，または外出ができない

患者が多かった。併存症の診断歴がない、または呼吸不全の原因が可逆的と考えられる（感染など）、または比較的動き回ることができて長期酸素療法を行っていない患者では、換気サポート後の経過は驚くほど良好であった。

人工呼吸療法からの離脱または中止は、COPD 患者では特に困難かつ危険な場合がある。COPD 患者では呼吸仕事量とこれに対応できる呼吸筋の能力とのバランスが人工呼吸療法への依存に最も影響を及ぼす因子となる⁴⁵⁵。それに比べ、COPD 患者では肺ガス交換自体はそれほど困難ではない⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁸。換気療法からの離脱は非常に困難かつ時間のかかるプロセスとなる場合があり、最善の方法（pressure support または T ピース試験）についてはいまだに議論が行われている⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹。抜管に失敗した COPD 患者では NIV により離脱が容易になって、再挿管が予防され、死亡率が低下する^{451,462}。自発呼吸トライアル中の高炭酸ガス血症患者では抜管後早期の NIV により呼吸不全のリスクが低減され、90 日死亡率が低下する^{457,462}。

退院と継続診療

COPD 増悪が生じた個々の患者に対して最適な入院期間を設定するには既存の臨床データでは不十分である⁴⁶³⁻⁴⁶⁵が、呼吸器疾患のコンサルタントが多く、ケアが組織化されている病棟の方が増悪による入院後の死亡率が低く、入院期間が短い⁴⁶⁶。退院前に病院で長時間作用型気管支拡張薬（ β_2 刺激薬または抗コリン薬、もしくは両剤併用）の投与を開始すべきである。その際、吸入コルチコステロイドの併用の有無は問わない。表 5-9 に列挙した退院基準についてはコンセンサスが得られており、限られたデータによって裏付けられている。表 5-10 には退院時における評価項目のチェックリストを示す。表 5-11 には退院後 4～6 週間における継続診療評価項目を示す。その後の継続診療は安定期 COPD と同様であり、禁煙指導を実施して各薬剤の効果とスパイロメトリーのパラメータの変化をモニタリングすること⁴⁶⁷である。

表 5-9. 退院基準

- 長時間作用型気管支拡張薬（ β_2 刺激薬または抗コリン薬）が使用可能（吸入コルチコステロイドの併用の有無は問わない）。
- 吸入 β_2 刺激薬を要する間隔が 4 時間以上である。
- 増悪以前に歩行できた患者が室内を歩行できる。
- 食事が可能で、呼吸困難により頻繁に目覚めることもなく睡眠ができる。
- 12～24 時間、臨床的に安定している。
- 動脈血ガスが 12～24 時間安定している。
- 患者（もしくは在宅介護者）が薬剤の正しい使用法を十分理解している。
- 継続診療と在宅ケアの手配ができていない（例：訪問看護師、酸素供給、食事の用意）。
- 患者、家族、医師が、患者の在宅治療がうまく行くと確信している。

表 5-10. 退院時における評価項目のチェックリスト

- 在宅での効果的な薬物維持療法の確実な実施
- 吸入器の取り扱いに関する再評価
- 維持療法の役割に関する教育
- ステロイド療法と抗生物質の使用に関する指導（処方している場合）
- 長期酸素療法が必要かどうかの評価
- 4～6 週間での継続診療の確実な実施
- 併存症の管理計画と、その継続診療の実施

表 5-11. 退院後 4～6 週間における継続診療評価項目

- 日常の環境下でうまく対処する能力
- FEV₁ の測定
- 吸入器の取り扱いの再評価
- 推奨される治療内容に対する理解
- 長期酸素療法または在宅ネブライザーが必要かどうかの再評価
- 身体活動および日常生活動作の能力
- CAT スコアまたは修正 MRC グレード
- 併存症の状態

入院前にコルチコステロイドを経口投与している場合、長期酸素療法を利用している場合、健康関連 QOL が不良の場合、および日常

の身体活動が不足している場合は、再入院が予測されることがわかって⁴⁶⁸。

地域の看護師が往診することによって、再入院率を上げることなく COPD の増悪で入院した患者をより早期に退院させることが可能となる^{291,469-472}。書面の行動計画を用いることで増悪に対する適切な治療介入が増え、この効果により医療資源の利用が減るわけではない⁴⁷³（エビデンス B）ものの、回復期間が短縮する場合がある⁴⁷⁴。

増悪時に低酸素血症を認める患者では、退院前とその後3カ月のうちに動脈血ガスまたはパルスオキシメーターの測定値を評価すべきである。低酸素血症が持続している場合、長期酸素療法が必要な場合がある。

増悪の在宅治療

COPD の増悪による死亡のリスクは、呼吸性アシドーシス、重大な併存症の有無、人工呼吸の必要性と強く関連している⁴⁰²。これらの特徴を示さない患者では死亡リスクは高くはない。アシドーシスを呈する呼吸不全を伴わない COPD 増悪患者を対象とした4つの無作為臨床試験において、看護師の管理下における在宅ケア（「ホスピタル・アット・ホーム」とも呼ばれる）は効果的であり、入院治療の実質的な代替療法になることが示されている⁴⁶⁷⁻⁴⁷⁰（エビデンス A）。しかしながら、この在宅治療法は入院治療と比較して厳密な基準はなく、医療施設の状況に大きく左右される^{469,470}。治療に関する勧告事項は入院患者と同じである。

COPD の増悪の予防

COPD の増悪は予防できることが多い。禁煙、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン、現行の治療法に関する知識（吸入器の取り扱いなど）、ならびに長時間作用型吸入気管支拡張薬の投与（吸入コルチコステロイドの併用の有無は問わない）、さらに場合によってはホスホジエステラーゼ - 4 阻害薬の投与はいずれも増悪と入院の回数を減少させる^{133,134,195,214,264,266}。増悪による入院後早期に外来で実施する呼吸リハビリテーションは安全であり、これにより3ヵ月後の運動能力と健康状態が臨床上有意に改善する⁴⁷⁵。患者には身体活動の継続を勧めるべきであり、不安、抑うつ、および社会的問題について話し合う必要がある。患者の障害が重大かつ持続的なものであれば、主たる介護者を特定すべきである。

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

第6章

COPD と併存症

第6章：COPD と併存症

キーポイント：

- COPD には他疾患が併発することが多く、こうした併存症は予後に大きな影響を及ぼす可能性がある。
- 一般的に、併存症があることを理由に COPD の治療を変更するべきではなく、併存症の治療は非 COPD 患者と同様に行うべきである。
- 心・血管疾患は主要な COPD の併存症で、最も発生率が高く、最も重視すべき疾患である。
- 骨粗鬆症および抑うつも主要な COPD の併存症であるが、これらは過小診断されることが多く、COPD 患者の健康状態および予後の悪化と関連する。
- 肺癌は COPD 患者で多く認められ、軽度 COPD 患者の死因の内訳で最も多い。

緒言

COPD には他疾患が併発することが多く、こうした併存症は予後に大きな影響を及ぼす可能性がある^{100,135,142,476}。COPD 併存症の中には COPD とは無関係に生じるものがあるが、COPD と併存症の発症が関連している場合もある。その場合 COPD と併存症が共通の危険因子によって引き起こされる、あるいは、一方が他方の発症リスク増大に関与すると考えられる。また、全身性の炎症などの COPD に特徴的な病態が他の疾患と共通している場合もあり、このメカニズムは COPD といくつかの併存症との関連性を示している⁴⁷⁷。併存症の発症リスクは COPD に起因する障害（例：身体活動の低下）によって増加する可能性もある。COPD と併存症との関連性の有無に関わらず、COPD 患者の管理において、併存症の有無の評価および治療を行う必要がある。ここで重要なことは、COPD でも認められる症状を示す併存症は（例：息切れでは心不全や肺癌、疲労感や身体活動の低下では抑うつ）見落とされる可能性がある。発症率が高く、治療可能な併存症については優先的に対処すべきである。

併存症はすべての重症度の COPD 患者に共通して認められるが¹³¹、鑑別診断が困難な場合も多い。例えば、COPD と心不全が併存した患者では、COPD の増悪に心不全の増悪を伴うことがある。

安定期における COPD といくつかの併存症の管理を以下に簡易にまとめる。これらの推奨事項は、全ての患者の管理に十分なものではなく、併存する疾患のそれぞれの管理ガイドラインに代わるものではない。

心・血管疾患 (CVD)

CVD は主要な COPD 併存症で、最も発生率が高く、最も重視す

べき疾患と考えられる^{135,477}。併存する CVD を虚血性心疾患、心不全、心房細動、および高血圧症の4疾患に分類することが出来る。

虚血性心疾患 (IHD)：COPD では IHD の発生率が増加しており、その原因の1つとして、COPD 患者における好ましくない IHD リスク特性の存在があげられる^{478,479}。COPD 患者では、心筋障害の発生が見落とされるために IHD が過小診断されるというエビデンスがある⁴⁸⁰。

COPD 患者における IHD 治療：COPD が存在する場合に、異なった IHD 治療が必要となることを示すエビデンスはない。したがって IHD に対する治療は通常の IHD ガイドラインに準じて行うべきである。IHD を発症した患者の多くに狭心症あるいは心筋梗塞後の治療薬として β 遮断薬が適用される。選択的 β_1 遮断薬の投与は安全と考えられるが⁴⁸¹、この見解は少ししかない短期的な試験に基づくものである。しかし、重度の COPD 患者においても IHD 治療のために選択的 β_1 遮断薬が適応となる場合は、投与によりもたらされる有益性は潜在的有害性を大きく上回ると考えられる。

IHD 患者における COPD 治療：IHD が存在する場合に異なった COPD 治療が必要となることを示すエビデンスはない。したがって COPD に対する治療は通常どおり行うべきである。この見解は COPD 患者のみを対象とした大規模な長期試験の結果に基づくものであり^{195,214,482}、COPD と IHD を併発した患者を対象とした大規模長期試験は存在しない。不安定型狭心症患者における COPD 治療の試験は実施されていないが、 β 刺激薬の高用量投与は避けべきと考えられる。

心不全 (HF)：HF は一般的に認められる COPD の併存症である。安定期 COPD 患者の約30% がある程度の HF を併存しており⁴⁸³。COPD 増悪と HF 増悪を鑑別することは重要である。HF クリニックの患者の約30% が COPD を併存しており⁴⁸⁴、COPD の併存はしばしば急性 HF で入院する原因となる⁴⁸⁵。FEV₁ は HF 患者の死亡率に強く影響する予後因子であり⁴⁸⁶、COPD の併存は HF の予後に大きな影響を及ぼす。HF、COPD および喘息は、共通の主症状である息切れを呈するため混同されやすい。したがってこれらの併存に関する診断および管理には十分な注意が必要である。

COPD 患者における HF 治療：COPD が存在する場合に異なった HF 治療が必要となることを示すエビデンスはない。したがって HF に対する治療は通常の HF ガイドラインに準じて行うべきである。選択的 β_1 遮断薬の投与は HF 患者の生存率に大きな影響を与え、HF 患者が十分な治療を受けられない最大の理由は COPD の併存である⁴⁸⁷。

しかし、IHD と同様に COPD を併発している HF 患者には選択的 β_1 遮断薬による治療は安全だと考えられている⁴⁸¹。臨床試験では COPD を併発した HF へのピソプロロールの投与により FEV₁ が低下したものの、症状および QOL への有害な影響はなかったことが示された⁴⁸⁸。また、COPD を併発している HF の場合、非選択的 β 遮断薬よりも選択的 β_1 遮断薬の方が望ましいことが示されている⁴⁸⁹。重度 COPD 患者においても、HF 治療において選択的 β_1

遮断薬がもたらす有益性は潜在的有害性を明らかに上回っている。

HF 患者における COPD 治療：HF が存在する場合に異なった COPD 治療が必要となることを直接的に示すエビデンスはない。したがって COPD に対する治療は通常どおり行うべきである。この見解は、IHD と同様に HF に COPD を併発した患者を対象とした大規模長期試験の結果に基づく^{195,214,482}。観察研究で吸入 β 刺激薬が投与された HF 患者の死亡および入院リスクが高くなることが報告されている⁴⁹⁰。このことから、COPD に対してこのような薬物療法が行われている重度 HF 患者には綿密な経過観察が必要であることが示唆される。

心房細動 (AF)：AF は最も頻度の高い不整脈で、COPD 患者では AF 発症率が増加する⁴⁹¹。COPD に AF が併存すると息切れ、身体障害を生じるため、こうした併存例の治療には困難が伴う。

COPD 患者における AF 治療：COPD 患者に対して他の患者とは異なった AF 治療が必要となることを示すエビデンスはない。したがって AF に対する治療は通常の AF ガイドラインに準じて行うべきである。 β 遮断薬を投与する場合は、選択的 β_1 遮断薬を用いることが望ましい (上記の IHD および HF の考慮すべき事項を参照のこと)。

AF 患者における COPD 治療：COPD に対する治療は通常どおり行うべきである。しかし、AF 患者に対する COPD 治療薬の使用に関しては十分なデータがなく、このような患者は臨床試験の対象から除外されることも多い。臨床的な印象では、 β_2 刺激薬の高用量投与を行う場合には、心拍数のコントロールが困難になる可能性があるため、十分な注意が必要と考える。

高血圧症：高血圧症は、COPD 患者で最も頻度の高い併存症と考えられており、予後に影響を及ぼす⁴⁷⁷。

COPD 患者における高血圧症治療：COPD が存在する場合に異なった高血圧症治療が必要となることを示すエビデンスはない。したがって高血圧症に対する治療は通常の高血圧治療ガイドラインに準じて行うべきである。最近の高血圧治療ガイドラインでは選択的 β 遮断薬は重要視されなくなってきたが、COPD 患者に投与する場合には選択的 β_1 遮断薬を使用すべきである。

高血圧症患者における COPD 治療：高血圧症が存在する場合に異なった COPD 治療が必要となることを直接的に示すエビデンスはない。したがって COPD に対する治療は通常どおり行うべきである。

骨粗鬆症

骨粗鬆症は主要な COPD 併存症であるが^{135,477}、過小診断されることが多く⁴⁹²、COPD 患者の健康状態および予後の不良と関連する。骨粗鬆症は他の COPD サブグループに比べて肺気腫と密接に関連する⁴⁹³。また、骨粗鬆症は BMI の低下や⁴⁹⁴、除脂肪体重の減少を伴うことが多い⁴⁹⁵。

COPD 患者における骨粗鬆症治療：COPD が存在する場合に異

なった骨粗鬆症治療が必要となることを示すエビデンスはない。したがって骨粗鬆症に対する治療は通常の高血圧治療ガイドラインに準じて行うべきである。

骨粗鬆症患者における COPD 治療：骨粗鬆症が存在する場合に安定期 COPD に対して異なった治療が必要となることを示すエビデンスはない。したがって COPD に対する治療は通常どおり行うべきである。Lung Health Study II では、吸入によるトリウムシロンの投与が骨量減少率の増加と関連していた⁴⁹⁶。一方、EUROSCOP 試験ではブデソニドの吸入と骨量減少との間に関連はなく¹⁷⁵、TORCH 試験でもプロピオン酸フルチカゾンの吸入に関して同様の結果が示された²⁵⁰。薬剤疫学研究において吸入コルチコステロイドと骨折との間に関連性があることが示されている。しかし、これらの研究では COPD の重症度や憎悪、実施されている治療が十分に考慮されていない。

全身性コルチコステロイドは、骨粗鬆症の発症リスクを著しく増加させる。COPD 増悪に対して繰り返し投与することは可能であれば避けるべきである。

不安および抑うつ

不安や抑うつは主要な COPD の併存症であり^{117,497-499}、いずれも予後不良と関連する^{498,500}。これらの疾患は、若年、女性、喫煙、FEV₁ 低値、咳嗽、SGRQ 高スコア、および心血管疾患の既往歴とも関連する^{117,499}。

COPD 患者における不安および抑うつの治療：COPD が存在する場合に異なった不安および抑うつの治療が必要となることを示すエビデンスはない。したがってこれらの疾患に対する治療は通常のガイドラインに準じて行うべきである。抑うつと COPD を併発する患者が多数存在することを考えると、COPD 患者における抑うつの管理に関して今後さらなる研究が必要である⁵⁰¹。

不安および抑うつの患者における COPD 治療：不安症や抑うつが存在する場合に安定期 COPD に対して異なった治療が必要となることを示すエビデンスはない。したがって COPD に対する治療は通常どおり行うべきである。一般的に身体運動は抑うつに対して有益な効果をもたらすとの研究報告があることから、呼吸リハビリテーションの潜在的な影響を重視すべきである⁵⁰²。

肺癌

肺癌は COPD 患者で多く認められ、軽度 COPD 患者の死因の内訳で最も多い²¹⁷。

COPD 患者における肺癌治療：COPD が併存する場合に異なった肺癌治療が必要となることを示すエビデンスはない。したがって肺癌に対する治療は通常の肺癌治療ガイドラインに準じて行うべきである。しかし、COPD 患者の肺機能が低下している場合、肺癌に対する外科的介入が困難となる可能性は高い。

肺癌患者における COPD 治療：肺癌が併存する場合に安定期 COPD に対して異なった治療が必要となることを示すエビデンス

はない。したがって COPD に対する治療は通常どおり行うべきである。

感染症

COPD 患者では、重篤な感染症、特に呼吸器系の感染症が頻繁に認められる⁵⁰³。

COPD 患者における感染症治療：マクロライド系抗菌薬の投与はテオフィリンの血中濃度を上昇させる。それ以外に COPD が存在する場合に異なった感染症治療が必要となることを示すエビデンスはない。しかしながら、COPD 増悪に対して繰り返し抗菌薬の投与を行うことは薬剤耐性菌の発生リスクを高めるおそれがあり、重篤な感染症においてはより頻回の培養検査が必要である。

感染症患者における COPD 治療：感染症が併存する場合に安定期 COPD に対して異なった治療が必要となることを示すエビデンスはない。したがって COPD に対する治療は通常どおり行うべきである。吸入コルチコステロイドを投与中の COPD 患者が肺炎を繰り返し発症する場合、肺炎との因果関係を確認するために投与を中止する場合もある。

メタボリックシンドロームと糖尿病

臨床試験では、メタボリックシンドロームおよび顕性糖尿病は、COPD でかなり頻繁に認められ、特に糖尿病は予後に影響を及ぼす可能性が高いことが報告されている¹⁴²。

COPD 患者における糖尿病治療：COPD が存在する場合に異なった糖尿病治療が必要となることを示すエビデンスはない。したがって糖尿病に対する治療は通常のガイドラインに準じて行うべきである。しかし、重度 COPD 患者の場合、BMI 目標値を 21 kg/m²未満とする減量指導は適切でない。

糖尿病患者における COPD 治療：糖尿病が存在する場合に安定期 COPD に対して異なった治療が必要となることを示すエビデンスはない。したがって COPD に対する治療は通常どおり行うべきである。

参考文献

1. *World Health Report*. Geneva: World Health Organization. Available from URL:<http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>; 2000.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
4. Lawrence RS, Mickalide AD, Kamerow DB, Woolf SH. Report of the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 1990;263:436-7.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
6. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
7. Maciewicz RA, Warburton D, Rennard SI. Can increased understanding of the role of lung development and aging drive new advances in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:614-7.
8. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
9. van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1730-8.
10. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology*2004;9:458-65.
11. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
12. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131:29-36.
13. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50.
14. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD:results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.
15. Talamo C, de Oca MM, Halbert R, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007;131:60-7.
16. Jensen HH, Godtfredsen N, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD in a Danish population study. *Eur Respir J* 2006;28:781-5.
17. European Respiratory Society. *European Lung White Book*: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
18. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity and mortality chart book on cardiovascular, lung and blood diseases*. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2009.
19. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
20. Murray CJL, Lopez AD, editors. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, Harvard University Press; 1996.
21. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
22. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
23. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693-718.
24. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.

25. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
26. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
27. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1419-24.
28. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009;361:2599-608.
29. Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, Langerman F, Moran S, Tarragona N, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet* 2010;19:526-34.
30. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, Hersh CP, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010;42:200-2.
31. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009;5:e1000421.
32. Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010;42:36-44.
33. Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ, Walter RE, Nagle MW, Brandler BJ, et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study. *PLoS Genet* 2009;5:e1000429.
34. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
35. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:414-20.
36. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2010;36:1034-41.
37. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2152-8.
38. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010;65:480-5.
39. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5.
40. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993;152:55-8.
41. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.
42. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:851-8.
43. Svanes C, Sunyer J, Plana E. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14-20.
44. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
45. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011;139:764-74.
46. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009;180:814-20.

47. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Water Pipe smoking: health effects, research needs, and recommended actions by regulators. World Health Organization Publication. ISBN 92 4 159385. 2005.
48. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:221-8.
49. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US; 2006.
50. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
51. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65:161-71.
52. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222-8.
53. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42:241-9.
54. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
55. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-9.
56. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645-51.
57. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46:126-35.
58. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
59. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
60. Boman C, Forsberg B, Sandstrom T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J* 2006;27:446-7.
61. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104-6.
62. Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004;14:740-7.
63. Orozco-Levi M, Garcia -Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
64. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.
65. Smith KR, Mehta S, Maeusezahl-Feuz M. Indoor air pollution from household solid fuel use. In: Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, M., Murray, C. J., eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization; 2004.
66. Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen: Indoor air pollution in developing countries. ITDG Publishing, 103-105 Southampton Row, London WC1B 1LD, UK 2004; URL: <http://www.itdgpublishing.org.uk>.
67. Torres-Duque C, Maldonado D, Perez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:577-90.
68. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:289-98.
69. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14.
70. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.

71. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS.
Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up.
Thorax 2003;58:322-7.
72. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G.
A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma.
N Engl J Med 1998;339:1194-200.
73. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al.
Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults.
Am J Respir Crit Care Med 2011;183:891-7.
74. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al.
Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Respir Crit Care Med 2003;167:418-24.
75. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R.
The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample.
Am Rev Respir Dis 1987;136:62-8.
76. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA.
Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group.
Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1802-11.
77. Fletcher C, Peto R.
The natural history of chronic airflow obstruction.
BMJ 1977;1:1645-8.
78. Vestbo J, Prescott E, Lange P, Group at CCHS.
Association between chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and COPD morbidity
Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1530-5.
79. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato GM, Halonen M, F.D. M.
Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk.
Thorax 2009;64:894-900.
80. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al.
Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm.
Am J Respir Crit Care Med 2007;175:32-9.
81. Crothers K HL, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST.
HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era.
Am J Respir Crit Care Med 2011;183:388-95.
82. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al.
Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study.
Chest 2010;137:593-600.
83. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al.
Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America.
Eur Respir J 2007;30:1180-5.
84. Jordan TS, Spencer EM, Davies P.
Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction.
Respirology 2010;15:623-8.
85. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA.
Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms.
Eur Respir J 2003;22:672-88.
86. Hogg JC.
Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease.
Lancet 2004;364:709-21.
87. Cosio MG, Saetta M, Agusti A.
Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease.
N Engl J Med 2009;360:2445-54.
88. Rahman I.
Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms.
Cell Biochem Biophys 2005;43:167-88.
89. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, et al.
Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1.
Am J Respir Crit Care Med 2008;178:592-604.
90. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al.
The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease.
N Engl J Med 2004;350:2645-53.
91. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA.
Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Thorax 1999;54:581-6.
92. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T.
Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD.
Chest 2002;121:1434-40.
93. O'Donnell DE, Laveneziana P.
Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors.
COPD 2007;4:225-36.

94. O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D.
Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD.
Thorax 2009;64:216-23.
95. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD.
Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity.
J Appl Physiol 2009;106:1902-8.
96. Burgel PR, Nadel JA.
Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium.
Thorax 2004;59:992-6.
97. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA.
Pulmonary vascular involvement in COPD.
Chest 2008;134:808-14.
98. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE.
Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD.
Eur Respir J 2005;26:420-8.
99. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al.
Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Eur Respir J 1997;10:1285-91.
100. Barnes PJ, Celli BR.
Systemic manifestations and comorbidities of COPD.
Eur Respir J 2009;33:1165-85.
101. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al.
Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling.
N Engl J Med 2010;362:217-27.
102. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM.
Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study.
BMJ 1996;313:711-5;discussion 5-6.
103. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD.
COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history.
Eur Respir J 2009;34:380-6.
104. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.
Ann Intern Med 2008;148:529-34.
105. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O.
Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers.
Eur Respir J 2002;20:1117-22.
106. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, et al.
Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes.
Thorax 2008;63:1040-5.
107. Mohamed Hoesein FA, Zanen P, Lammers JW.
Lower limit of normal or FEV(1)/FVC <0.70 in diagnosing COPD: An evidence-based review.
Respir Med 2011;105:907-15.
108. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Tegtsoonian M, Weinberger SE.
Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath.
Am Rev Respir Dis 1990;142:1009-14.
109. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A.
The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease.
Am Rev Respir Dis 1991;144:826-32.
110. Georgopoulos D, Anthonisen NR.
Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*.
Toronto: WB Saunders Co; 1991:357-63.
111. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE.
Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction.
Am Rev Respir Dis 1965;91:665-78.
112. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes.
A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis.
Lancet 1965;1:775-9.
113. Hill AT, Bayley D, Stockley RA.
The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis.
Am J Respir Crit Care Med 1999;160:893-8.
114. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL.
Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD.
Chest 2000;117:1638-45.
115. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF.
Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation.
Am Rev Respir Dis 1993;147:1151-6.
116. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF.
Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1791-7.

117. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11.
118. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005-11.
119. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254-8.
120. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:930-4.
121. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003;327:653-4.
122. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
123. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
124. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.
125. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011;66:425-9.
126. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
127. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009;6:59-63.
128. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S-401S.
129. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s-53s.
130. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-38.
131. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
132. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
133. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
134. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
135. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
136. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492-501.
137. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-40.
138. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:613-7.
139. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105:503-7.
140. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J* 2005;25:618-25.
141. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106:512-8.
142. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.

143. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
144. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698-702.
145. Jones P, Tabberer M, Chen W-H. Creating scenarios of the impact of copd and their relationship to copd assessment test (CATM) scores. *BMC Pulmonary Medicine* 2011;11:42.
146. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
147. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respiratory medicine* 2001;95:336-40.
148. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Memorandum from a WHO Meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1997;75:397-415.
149. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
150. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-9.
151. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7.
152. Reville SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:213-22.
153. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019-24.
154. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:535-40.
155. Waschki B, Holz O, Muller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Chest* 2011;140:331-42.
156. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
157. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1189-95.
158. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009;374:704-11.
159. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
160. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;283:3244-54.
161. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321:355-8.
162. Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006;130:334-42.
163. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking cessation: information for specialists. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
164. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591-9.
165. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.

166. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al.
A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation.
N Engl J Med 1999;340:685-91.
167. American Medical Association.
Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking.
Washington DC: American Medical Association; 1994.
168. Glynn TJ, Manley MW.
How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1990.
169. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF.
Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials.
Prog Clin Biol Res 1990;339:11-25.
170. Baillie AJ, Mattick RP, Hall W, Webster P.
Meta-analytic review of the efficacy of smoking cessation interventions.
Drug and Alcohol Review 1994;13:157-70.
171. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM.
"Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice.
Med J Aust 1990;152:518-21.
172. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML.
Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials.
JAMA 1988;259:2883-9.
173. Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R, et al.
Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial.
J Gen Intern Med 1991;6:1-8.
174. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB.
Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial.
J Natl Cancer Inst 2004;96:594-603.
175. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al.
Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
N Engl J Med 1999;340:1948-53.
176. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K.
Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial.
Lancet 1999;353:1819-23.
177. Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H.
Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help?
Respir Med 2007;101:2395-401.
178. Ericsson CH, Svartengren K, Svartengren M, et al.
Repeatability of airway deposition and tracheobronchial clearance rate over three days in chronic bronchitis.
Eur Respir J 1995;8:1886-93.
179. Kim CS, Kang TC.
Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease.
Am J Respir Crit Care Med 1997;155:899-905.
180. Calverley PMA. Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995:419-45.
181. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al.
Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD.
Eur Respir J 2004;23:832-40.
182. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al.
Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD.
Chest 2006;130:647-56.
183. Berger R, Smith D.
Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction.
Am Rev Respir Dis 1988;138:624-9.
184. Hay JG, Stone P, Carter J, et al.
Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease.
Eur Respir J 1992;5:659-64.
185. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD.
Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease.
BMJ 1988;297:1506-10.
186. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF.
Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study.
Am Rev Respir Dis 1989;139:1188-91.
187. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE.
Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway caliber and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis.
Eur Respir J 1991;4:415-20.

188. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE.
High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation.
Am Rev Respir Dis 1988;138:850-5.
189. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A.
A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment.
Respir Med 1992;86:317-25.
190. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J.
Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation.
Chest 1987;91:804-7.
191. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group.
In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial.
Chest 1994;105:1411-9.
192. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C.
Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis.
Thorax 1991;46:355-9.
193. Sestini P, Cappiello V, Aliani M, et al.
Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers.
J Aerosol Med 2006;19:127-36.
194. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R.
An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD.
Chest 2003;124:844-9.
195. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al.
Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease.
N Engl J Med 2007;356:775-89.
196. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C.
An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
[published erratum appears in *Eur Respir J* 1997 Jul;10(7):1696].
Eur Respir J 1997;10:815-21.
197. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G.
Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study.
Respir Med 1995;89:357-62.
198. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al.
Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD.
Chest 2002;121:1058-69.
199. Ulrik CS.
Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study.
Thorax 1995;50:750-4.
200. Tashkin DP, Fabbri LM.
Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents.
Respir Res 2010;11:149.
201. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, et al.
Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium.
Am J Respir Crit Care Med 2010;182:155-62.
202. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al.
Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2011;37:273-9.
203. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD.
Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene.
Chest 1990;98:811-5.
204. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP.
Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure.
Eur Heart J 1993;14:744-50.
205. Khoukaz G, Gross NJ.
Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium.
Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1028-30.
206. Polverino E, Gomez FP, Manrique H, et al.
Gas exchange response to short-acting beta2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations.
Am J Respir Crit Care Med 2007;176:350-5.
207. Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995:391-417.
208. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R.
Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease.
Life Sci 1999;64:457-64.

209. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ.
A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000;55:289-94.
210. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al.
Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
211. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al.
A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
212. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS.
Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD002876.
213. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB.
Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:127-36.
214. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al.
A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
215. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al.
Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
216. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010;16:97-105.
217. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J.
Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
218. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S.
The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010;363:1097-9.
219. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD.
Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215.
220. Aubier M.
Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988;9:311-24.
221. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ.
Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993;48:227-32.
222. Moxham J.
Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988;9:325-36.
223. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M.
A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320:1521-5.
224. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG.
The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:747-51.
225. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J.
Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985;58:1849-58.
226. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al.
Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;4:CD003902.
227. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al.
Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallelgroup, placebo-controlled study of low-dose, slowrelease theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006;11:603-10.
228. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al.
Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661-70.
229. Ram FS.
Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:132-9.
230. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J.
Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 2008;102:1511-20.
231. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group.
Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112:1514-21.
232. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S.
Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dey Combination Solution Study Group. Respiration* 1998;65:354-62.

233. Bellia V, Foresi A, Bianco S, et al. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med* 2002;96:881-9.
234. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008;134:255-62.
235. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15:878-85.
236. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-8.
237. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25.
238. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214-22.
239. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated 2010. Available from <http://www.ginasthma.org2010>.
240. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
241. Calverley PM, Spencer S, Willits L, Burge PS, Jones PW. Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* 2003;124:1350-6.
242. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21:68-73.
243. Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1084-91.
244. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
245. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-63.
246. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
247. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
248. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-12.
249. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002;19:1058-63.
250. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009;136:1456-65.
251. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
252. Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
253. Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998;113:263S-8S.
254. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 4. Art. No.: CD003794.
255. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.

256. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50.
257. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasonesalmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
258. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;3:CD008532.
259. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1958-64.
260. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-6.
261. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:800-2.
262. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109:1156-62.
263. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:174-8.
264. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
265. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011;163:53-67.
266. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
267. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.
268. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
269. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86:497-508.
270. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58 (RR08):1-52.
271. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68-76.
272. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-5.
273. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
274. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.
275. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46 (RR-08):1-24 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm>.
276. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule. United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1-4.
277. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.

278. Francis RS, May JR, Spicer CC.
Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations.
BMJ 1961;2:979-85.
279. Francis RS, Spicer CC.
Chemotherapy in chronic bronchitis: influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. A report to the research committee of the British Tuberculosis Association by their Chronic Bronchitis subcommittee.
BMJ 1960;1:297-303.
280. Fletcher CM, Ball JD, Carstairs LW, et al.
Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their Working Party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis.
BMJ 1966;1:1317-22.
281. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al.
Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis.
BMJ 1969;4:265-9.
282. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA.
Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.
Am J Respir Crit Care Med 2008;178:1139-47.
283. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al.
Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial.
Respiratory research 2010;11:10.
284. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al.
Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD.
N Engl J Med 2011;365:689-98.
285. Isada CM, Stoller JK.
Chronic bronchitis: the role of antibiotics.
In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. Respiratory infections: a scientific basis for management. London: WB Saunders; 1994:621-33.
286. Siafakas NM, Celli BR.
Overall management of stable chronic obstructive Pulmonary disease.
In: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Edited by N.M.Siafakas.
Eur Respir Mon 2006; 38: 258-265.
287. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C.
Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial.
Respiration 1996;63:174-80.
288. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT.
A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis.
Chest 1987;92:618-20.
289. Petty TL.
The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis.
Chest 1990;97:75-83.
290. National Institute for Clinical Excellence (NICE).
Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care.
<http://guidancenice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English2010>.
291. Celli BR, MacNee W.
Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper.
Eur Respir J 2004;23:932-46.
292. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, et al.
Orally administered N-acetylcysteine may improve general wellbeing in patients with mild chronic bronchitis.
Respir Med 1994;88:531-5.
293. British Thoracic Society Research Committee.
Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction.
Thorax 1985;40:832-5.
294. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L.
Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases.
Eur J Respir Dis 1983;64:405-15.
295. Rasmussen JB, Glennow C.
Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis.
Eur Respir J 1988;1:351-5.
296. Zheng JP, Kang J, Huang SG, 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.
297. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al.
Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial.
Lancet 2005;365:1552-60.
298. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A.
Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant.
Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1719-24.

299. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:828-34.
300. Anthonisen NR. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1713-4.
301. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:133S-81S.
302. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436-40.
303. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997;52 Suppl 3:S16-21.
304. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.
305. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
306. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J* 1991;4:926-31.
307. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989;44:387-90.
308. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981;305:1611-6.
309. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987;81:287-92.
310. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1877-80.
311. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:926-34.
312. Guo R, Pittler MH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2006;28:330-8.
313. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
314. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4S-42S.
315. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003793.
316. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of homebased pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:869-78.
317. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
318. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348:1115-9.
319. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005305.
320. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserion TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003793.
321. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94:1184-91.
322. Finnerty JP, Keeping I, Bullough I, Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001;119:1705-10.

323. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD.
A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease.
Thorax 2001;56:143-5.
324. Ries AL, Kaplan RM, Myers R, Prewitt LM.
Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial.
Am J Respir Crit Care Med 2003;167:880-8.
325. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, et al.
Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD.
The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 2010;36:292-300.
326. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM.
Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study.
Thorax 2006;61:772-8.
327. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M.
Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Respir Crit Care Med 2005;172:19-38.
328. Puhan MA, Busching G, Schunemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M.
Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial.
Ann Intern Med 2006;145:816-25.
329. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C.
Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD.
Eur Respir J 2002;20:12-9.
330. Honeyman P, Barr P, Stubbing DG.
Effect of a walking aid on disability, oxygenation, and breathlessness in patients with chronic airflow limitation.
J Cardiopulm Rehabil 1996;16:63-7.
331. Roomi J, Yohannes AM, Connolly MJ.
The effect of walking aids on exercise capacity and oxygenation in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Age Ageing 1998;27:703-6.
332. Yohannes AM, Connolly MJ.
Early mobilization with walking aids following hospital admission with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.
Clin Rehabil 2003;17:465-71.
333. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R.
Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients.
Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1034-42.
334. Palange P, Valli G, Onorati P, et al.
Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients.
J Appl Physiol 2004;97:1637-42.
335. Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD, Chon KH.
Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training.
Am J Respir Crit Care Med 1994;149:925-9.
336. Lotters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R.
Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis.
Eur Respir J 2002;20:570-6.
337. Magadle R, McConnell AK, Beckerman M, Weiner P.
Inspiratory muscle training in pulmonary rehabilitation program in COPD patients.
Respir Med 2007;101:1500-5.
338. O'Brien K, Geddes EL, Reid WD, Brooks D, Crowe J.
Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update.
J Cardiopulm Rehabil Prev 2008;28:128-41.
339. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al.
Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Respir Crit Care Med 1999;159:896-901.
340. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW.
Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale.
Eur Respir J 1998;12:363-9.
341. Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J.
Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme.
Aust N Z J Med 1999;29:59-65.
342. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM.
The St George's Respiratory Questionnaire.
Respir Med 1991;85 Suppl B:25-31.
343. Ware JE, Jr., Sherbourne CD.
The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.
Med Care 1992;30:473-83.
344. Dowson C, Laing R, Barraclough R, et al.
The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study.
N Z Med J 2001;114:447-9.
345. Kunik ME, Veazey C, Cully JA, et al.
COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptoms of depression and anxiety in COPD patients: a randomized controlled trial.
Psychol Med 2008;38:385-96.

346. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF.
Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD.
Eur Respir J 1994;7:1793-7.
347. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR.
Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial.
Am Rev Respir Dis 1989;139:1435-8.
348. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J.
Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia.
Thorax 1997;52:674-9.
349. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG.
Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Respir Crit Care Med 1996;153:961-6.
350. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD.
Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial.
Thorax 2003;58:745-51.
351. Deacon SJ, Vincent EE, Greenhaff PL, et al.
Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Respir Crit Care Med 2008;178:233-9.
352. Weisberg J, Wanger J, Olson J, et al.
Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients.
Chest 2002;121:1070-8.
353. Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T.
Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone.
Chest 2002;122:421-8.
354. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO.
Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease.
J Rehabil 1980;46:23-7.
355. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE.
Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD?
Rehabil Nurs 1991;16:199-202.
356. Reis AL. Response to bronchodilators.
In: Clausen J, ed.
Pulmonary function testing: guidelines and controversies.
New York: Academic Press; 1982.
357. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL.
Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status.
Health Psychol 1990;9:237-52.
358. Celli BR.
Pulmonary rehabilitation in patients with COPD.
Am J Respir Crit Care Med 1995;152:861-4.
359. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B.
Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial.
Chest 2010;138:179-87.
360. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, et al.
A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia.
Thorax 2011;66:32-7.
361. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ.
Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease.
Chest 1992;101:638-41.
362. Gong H, Jr.
Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients.
Chest 1992;101:1104-13.
363. Gong H, Jr., Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS.
Hypoxia/altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction.
Am Rev Respir Dis 1984;130:980-6.
364. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH.
Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude.
Eur Respir J 2000;15:635-9.
365. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al.
Nocturnal noninvasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial.
Thorax 2009;64:561-6.
366. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR.
Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome.
Am J Respir Crit Care Med 2010;182:325-31.
367. Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, et al.
Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease.
J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:106-16.
368. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al.
Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength.
Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1578-85.
369. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR.
Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function.
Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1984-90.
370. Fessler HE, Permutt S.
Lung volume reduction surgery and airflow limitation.
Am J Respir Crit Care Med 1998;157:715-22.

371. Ramsey SD, Shroyer AL, Sullivan SD, Wood DE. Updated evaluation of the cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. *Chest* 2007;131:823-32.
372. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-43.
373. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-83.
374. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
375. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104-18.
376. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:789-818.
377. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990;322:772-4.
378. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates:2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
379. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT, Schilman A, Perez-Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:649-56.
380. Liu S, Zhou Y, Wang X, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007;62:889-97.
381. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:659-64.
382. Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest* 2003;123:1441-9.
383. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1248-53.
384. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;13:125-32.
385. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial [published erratum appears in *Lancet* 2000;355:1280]. *Lancet* 2000;355:362-8.
386. Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ, Jr. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999;115:635-41.
387. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006;3:CD001104.
388. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:317-26.
389. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
390. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63:592-8.
391. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-42.
392. Mazzone PJ. Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. *Expert Rev Respir Med* 2010;4:97-113.
393. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002;23:159-72.

394. Smetana GW.
Preoperative pulmonary evaluation.
N Engl J Med 1999;340:937-44.
395. Trayner E, Jr., Celli BR.
Postoperative pulmonary complications.
Med Clin North Am 2001;85:1129-39.
396. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al.
ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy).
Eur Respir J 2009;34:17-41.
397. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT.
Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidencedbased clinical practice guidelines (2nd edition).
Chest 2007;132:161S-77S.
398. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA.
Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1608-13.
399. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA.
Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease.
Thorax 2002;57:847-52.
400. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE.
Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study.
Am J Respir Crit Care Med 2001;164:358-64.
401. Wouters EF.
The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey.
Respir Med 2003;97 Suppl C:S51-9.
402. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, et al.
Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments).
Am J Respir Crit Care Med 1996;154:959-67.
403. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al.
Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD.
Eur Respir J 2005;26:234-41.
404. Kong GK, Belman MJ, Weingarten S.
Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline.
Chest 1997;111:89-94.
405. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA.
Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.
JAMA 1995;274:1852-7.
406. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA.
Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Respir Crit Care Med 2004;169:1298-303.
407. Monso E, Rosell A, Bonet G, et al.
Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis.
Eur Respir J 1999;13:338-42.
408. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al.
Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation.
Monaldi Arch Chest Dis 1998;53:262-7.
409. Sethi S, Murphy TF.
Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease.
N Engl J Med 2008;359:2355-65.
410. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al.
Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients.
Am Rev Respir Dis 1990;142:1004-8.
411. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al.
Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush.
Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1316-20.
412. Soler N, Torres A, Ewig S, et al.
Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation.
Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1498-505.
413. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF.
Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Respir Crit Care Med 2004;169:448-53.
414. Ling SH, van Eeden SF.
Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.
International journal of chronic obstructive pulmonary disease 2009;4:233-43.
415. Sint T, Donohue JF, Ghio AJ.
Ambient air pollution particles and the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.
Inhalation toxicology 2008;20:25-9.
416. Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, et al.
Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD.
Thorax 2011;66:591-6.

417. Adams S, J. M, Luther M.
Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Chest 2000;117:1345-52.
418. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME.
Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Ann Emerg Med 1989;18:523-7.
419. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J.
Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Expert Rev Anti Infect Ther 2006;4:101-24.
420. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM.
Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A metaanalysis.
Arch Intern Med 1997;157:1736-44.
421. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R.
Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Am Rev Respir Dis 1992;145:1328-33.
422. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D.
Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD.
Am J Emerg Med 1990;8:289-92.
423. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, et al.
Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.
Eur Respir J 1988;1:536-9.
424. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, et al.
Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice.
Chest 1999;115:38-48.
425. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R.
Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
N Engl J Med 1984;311:349-53.
426. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr.
Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease:meta-analysis of randomised trials.
BMJ 2003;327:643.
427. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L.
Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial.
Thorax 2005;60:713-7.
428. Davies L, Angus RM, Calverley PM.
Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial.
Lancet 1999;354:456-60.
429. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al.
Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial.
Am J Respir Crit Care Med 2002;165:698-703.
430. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al.
Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group.
N Engl J Med 1999;340:1941-7.
431. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ.
Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation.
Am J Respir Crit Care Med 1996;154:407-12.
432. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al.
Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease.
N Engl J Med 2003;348:2618-25.
433. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW.
Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized,controlled, double-blind study.
Chest 2007;132:1741-7.
434. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC,In E.
The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD.
Eur Respir J 2007;29:660-7.
435. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K.
Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallelgroup, multicentre study.
Respir Res 2009;10:11.
436. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al.
Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1618-23.
437. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC.
Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Cochrane Database Syst Rev 2006:CD004403.
438. Quon BS, Gan WQ, Sin DD.
Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis.
Chest 2008;133:756-66.

439. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: clusterrandomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
440. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo- controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5.
441. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999;116:40-6.
442. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c5462.
443. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521-34.
444. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
445. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003;326:185.
446. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120:760-70.
447. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilator failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
448. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
449. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
450. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs.conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1701-7.
451. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-91.
452. Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1450-8.
453. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-55.
454. Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *BMJ* 2007;335:1132.
455. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1115-23.
456. Beydon L, Cinotti L, Rekić N, et al. Changes in the distribution of ventilation and perfusion associated with separation from mechanical ventilation in patients with obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1991;75:730-8.
457. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:721-8.
458. Torres A, Reyes A, Roca J, Wagner PD, Rodríguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1246-50.
459. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:896-903.
460. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345-50.

461. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP.
Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998;11:1349-53.
462. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, et al.
Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1082-8.
463. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E.
Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-64.
464. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW.
The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991;266:80-3.
465. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Jr., Phillips RS.
A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998;105:366-72.
466. Price LC, Lowe D, Hosker HS, Anstey K, Pearson MG, Roberts CM.
UK National COPD Audit 2003: Impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006;61:837-42.
467. Gravil JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD.
Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351:1853-5.
468. Bahadori K, FitzGerald JM.
Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation--systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:241-51.
469. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, et al.
Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2000;55:902-6.
470. Hermiz O, Comino E, Marks G, Daffurn K, Wilson S, Harris M.
Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2002;325:938.
471. Hughes SL, Weaver FM, Giobbie-Hurder A, et al.
Effectiveness of team-managed home-based primary care: a randomized multicenter trial. *JAMA* 2000;284:2877-85.
472. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al.
Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
473. Wood-Baker R, McGlone S, Venn A, Walters EH.
Written action plans in chronic obstructive pulmonary disease increase appropriate treatment for acute exacerbations. *Respirology* 2006;11:619-26.
474. Bischoff EW, Hamd DH, Sedeno M, et al.
Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery. *Thorax* 2011;66:26-31.
475. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J.
Community pulmonary rehabilitation after hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *BMJ* 2004;329:1209.
476. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG.
Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-57.
477. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF.
Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
478. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA.
Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 2008;63:599-605.
479. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS.
Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD* 2010;7:5-10.
480. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V.
Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008;102:1243-7.
481. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E.
Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD003566.
482. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al.
Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-25.

483. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-94.
484. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009;11:292-8.
485. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008;264:361-9.
486. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:685-91.
487. Hawkins NM, Jhund PS, Simpson CR, et al. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2010;12:17-24.
488. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:684-90.
489. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1780-7.
490. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest* 2003;123:1964-9.
491. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21:1012-6.
492. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010;4:22-9.
493. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1208-14.
494. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008;102:651-7.
495. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-93.
496. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: Lung Health Study II. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
497. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005;127:1205-11.
498. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007;167:60-7.
499. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008;134:43S-56S.
500. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010;65:229-34.
501. National Institute of Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: full guideline. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG91FullGuideline.pdf>. 2009.
502. Knubben K, Reischies FM, Adli M, Schlattmann P, Bauer M, Dimeo F. A randomised, controlled study on the effects of a short-term endurance training programme in patients with major depression. *Br J Sports Med* 2007;41:29-33.
503. Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest* 2008;134:46-53.

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

GOLD Report 2011 **日本語版**

慢性閉塞性肺疾患の診断、治療、予防に関するグローバルストラテジー
2011年 改訂版

(非売品)

2012年6月25日 発行©

日本語版監修：

福地義之助(代表)

永井厚志、三嶋理晃、西村正治、一ノ瀬正和、長瀬隆英、植木 純 (五十音順)

制作・発行：

株式会社メディカルレビュー社

デジタル編集企画部 曾山敬央, 鍛代金雄

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11湯島ファーストビル

電話：03-3835-3083(直) FAX：03-3835-3063

©2011 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. (禁無断転載)

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease is supported by unrestricted educational grants from:

Almirall

AstraZeneca

Boehringer Ingelheim

Chiesi

Dey Pharmaceuticals

Forest Laboratories

GlaxoSmithKline

Grupo Ferrer

Merck Sharp and Dohme

Nonin Medical

Novartis

Nycomed

Pearl Therapeutics

Pfizer

Visit the GOLD website at www.goldcopd.org

© 2011 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease