

日本における慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

—受診率および診断率を改善するには—

中野 恭幸¹⁾ 大西 勝也²⁾ 大森 久光³⁾
 石井 健男⁴⁾ 吉本 大輔⁴⁾ Mark James⁵⁾
 Gerald Hagan⁵⁾ Paul Jones⁶⁾

要約

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、日本を含め世界各国の主要な死亡原因の一つであり、罹患率の高い疾患である。COPD による疾病負荷を軽減するには早期診断および治療が重要であるが、日本で実施された疫学研究および観察研究からは COPD 過小診断の可能性が確認される。これは、一般内科および循環器疾患の外来受診患者を対象とした研究からも報告され、気流閉塞が確認された人でも COPD 診断確定に進んでいない事実も明らかとなっている。COPD リスクのある人は、40 歳以上で喫煙歴が長く、咳・痰および繰り返す気道感染の経験という特徴が認められたが、一般集団およびリスク集団におけるこれら症状の認知は低く、このことが過小診断の一因であると考えられる。COPD リスクのある人を広くスクリーニングすることと、疾患に対する国民の意識を高めることの両面から取り組むことが、受診率および診断率の

上昇に重要と考えられる。

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は気流閉塞を特徴とする進行性の疾患であり、世界各国での主要な死亡原因の一つである¹⁾。COPD は進行性の疾患であるが、症状の改善、COPD 増悪のリスクおよび重症度の軽減、肺機能の維持ならびに患者の健康関連 QoL (HRQoL) の改善には、薬物療法が有用である²⁾。

日本では、2000 年 9 月から 12 月に実施された大規模な疫学研究 (Nippon COPD Epidemiology study: NICE study) で、スパイロメトリーおよび自己申告質問票を用いて COPD の有病率を評価している。患者の気流閉塞に関する感度分析から、40 歳以上の一般集団での COPD 有病率が 8.6~10.9% であると推定された³⁾。さらに別の研究では自己申告による症状に基づいた有病率推定を行い、40 歳以上の人の推定有病率は 7.0% と報告されている⁴⁾。このような結果の

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Japan: Consideration on improvement of consultation rate and diagnosis rate

Yasutaka Nakano: Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science, *et al.*

Key words: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD), 疫学および観察研究, 早期受診および診断

¹⁾滋賀医科大学内科学講座呼吸器内科 ²⁾大西内科ハートクリニック ³⁾熊本大学生命科学研究部生体情報解析学分野 ⁴⁾グラクソ・スミスクライン株式会社メディカル・開発本部 ⁵⁾Independent Medical Consultant (ロンドン) ⁶⁾GlaxoSmithKline plc, Medical Affairs (ロンドン)

差は、スパイロメトリーの利用が限られていることによるか、または医療機関を受診しない患者が一定数いたことに起因すると推察される(症状の基準のみを用いる研究では、無症候性患者を検出することができない)。しかし、両研究とも COPD の診断基準を満たす患者の多くがいまだ正式な COPD 診断を受けていない、という見解では一致している^{3~7)}。

受診率の低さは、これら疫学研究の推定有病率に影響していると考えられる。また、日本人集団が非日本人集団に比して低いと報告されている COPD 増悪の発症率に関しては、COPD に対する認知の低さや、増悪時の症状が軽度であることが原因と考えられる⁸⁾。無症候性の時点で早期発見・早期診断ができれば、日本での COPD 診療の実態が改善していくことが考えられる。

本総説の目的は、日本での COPD の過小診断の原因を探り、さまざまな臨床現場で COPD のリスクのある人を特定し、診断に進める方法について実践的な助言を提供することである。

I 一般内科外来での早期診断の重要性

スパイロメトリーは COPD の診断に必須の検査である。しかし、日本の一般内科の外来診療時にスパイロメトリーは頻用されておらず⁹⁾、年1回実施される定期健康診断の一環としても必ずしも検査は実施されていない¹⁰⁾。COPD の重要な診断基準が気流閉塞であることを考えると、これは重要な検討事項である^{2,10,11)}。一方、特定の企業において従業員に提供される包括的な健康診断ではスパイロメトリーが実施されており、日本人患者の大規模コホートで気流閉塞の有病率を評価する機会を提供している^{10,12,13)}。日本全国の医療機関 14 施設で包括的な健康診断を受けた 40 歳以上の 22,293 例を対象とした観察的横断調査 (SCOPE-J study)¹⁰⁾ では、COPD を示す気流閉塞 [1 秒量 (FEV₁)/努力肺活量 (FVC) < 70%] が集団全体の 4.3% (22,293 例中 962 例)、喫煙歴のある集団の 6.1% (10,981 例中 667 例) に認められた。しかし、以

前に COPD と診断されていたのは、気流閉塞のある喫煙者のわずか 9.4% (667 例中 63 例) であった¹⁰⁾。

この前向き調査の結果で得られた COPD 未診断の実態は、40 歳以上で喫煙歴があり、調査時点で COPD と診断されていなかった日本人 2067 例を対象とした調査 (Handyspiro-2 study) の結果でも裏づけられている¹⁴⁾。繰り返す気道感染の既往歴があり、一般内科医を受診した対象症例 2067 例にスパイロメトリー検査を実施したところ、COPD の診断基準を満たす気流閉塞が 19.4% (2067 例中 400 例) に認められた。また、高橋らは、呼吸器疾患と診断されていない 40 歳以上の COPD のリスク者 (現喫煙者もしくは元喫煙者で慢性咳嗽・喀痰を認めるか、またはこのいずれか) の 27% (1040 例中 281 例) で、スパイロメトリーにより気道閉塞が明らかになったことを報告しており¹¹⁾、南方らは、呼吸器疾患以外で一般内科外来を受診した 40 歳以上の患者にスパイロメトリー検査を実施したところ、10.3% (474 例中 49 例) が新たに COPD と診断されたことを報告している¹⁵⁾。

これらの調査結果を総合すると、COPD 未診断の中にも多くの人が診断基準を満たしており、一部は症状も有しているが、必要な検査を受けていないことで診断の確定に進めていないことが示されている。必要とする治療をできるだけ早く提供できるように、このような症例を判別し適切な評価に進めることが重要である。

1 COPD 患者を発見する

米国内科学会 (American College of Physicians: ACP) のガイドラインは、COPD の危険因子への曝露の有無に関係なく、呼吸器症状のない成人に対するスパイロメトリーによるスクリーニング検査の有益性を示すエビデンスがないことを報告し、一次医療機関で COPD の可能性について全例スクリーニングすることは推奨されていない^{16,17)}。しかし、同ガイドラインは、呼吸困難、喘鳴、息切れ、慢性咳嗽 (喀痰の有無を問わない) または運動制限などの呼吸器症状を呈する成人には、スパイロメトリー検査を

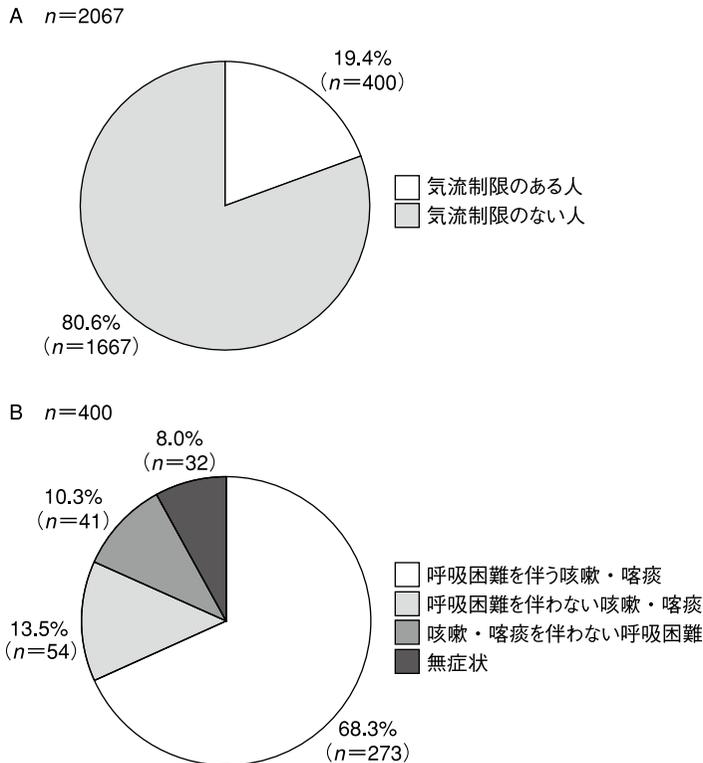


図1 Handyspiro-2 study¹⁴⁾における集団全体での気流閉塞の有病率 (A) と、気流閉塞が認められた人が経験した呼吸器症状 (B)

推奨している^{16,17)}。

2 症状および喫煙歴

前述のNICE studyでは、気流閉塞患者の42.6%に咳嗽および喀痰またはこのいずれかの症状が認められ、42.6%が現喫煙者であった³⁾。Handyspiro-2 studyでは、気流閉塞が明らかになった患者の68.3%に、咳嗽・喀痰、息切れの症状が認められた(図1)¹⁴⁾。SCOPE-J studyでは、気流閉塞のある喫煙者の93.4%に、呼吸器症状(咳嗽、喀痰または息切れ)が少なくとも一つ認められた。大森らは、2012 National Health and Wellness Survey (NHWS) in Japanの調査対象の中で、COPDと診断された患者およびリスク患者、および健康成人(対照群)(29,978例)の3群を用いて、COPDリスク群では対照群に比して、喀痰、呼吸困難および喘鳴が高頻度に認められるとの結論を導いている

(表1)⁵⁾。

3 気流閉塞の発症年齢

過去の調査からCOPDを示す気流閉塞は40代から認められている^{3,10)}。NICE studyでは、気流閉塞の未調整有病率は、60歳以上では19.2%、40~59歳では4.6%であった³⁾。気流閉塞の有病率が若年者で低い傾向は、SCOPE-J study(40~49歳:1.7%、50~59歳:3.1%、60歳以上:8.7%)およびHandyspiro-2 study(40~49歳:10.6%、50~59歳:13.2%、60~69歳:22.2%、70歳以上:32.4%)でも認められた^{10,14)}。

4 心血管系疾患患者の中からのCOPDの発見

COPDでは、心血管系疾患(CVD)が頻度の高い併存症であることが複数の研究で明らかにされている^{2,18,19)}。COPDがCVDのリスクを上昇させ、COPD患者がCVDを発症する可能性は非COPD患者のほぼ3倍[オッズ比(95%信

表 1 COPD 診断群, COPD リスク群および対照群にみる COPD の症状⁵⁾

	回答者群			リスク群 と対照群 との比較	診断群と リスク群 との比較	診断群と 対照群と の比較
	対照群 (n=21623)	COPD リスク群 (n=8077)	COPD 診断群 (n=278)			
	平均値±SD					
粘液産生の頻度*	4.46±0.75	3.50±1.05	3.15±1.21	<0.001	<0.001	<0.001
喘鳴の頻度*	4.83±0.44	4.30±0.86	3.86±0.96	<0.001	<0.001	<0.001
呼吸困難の頻度*	4.21±0.90	3.28±1.04	3.04±1.17	<0.001	<0.001	<0.001
Lung Function Questionnaire (LFQ) スコア	21.92±1.91	16.03±1.96	15.74±3.81	<0.001	0.020	<0.001

*: 評価: 1 (きわめて多い) ~5 (全くない)
COPD: 慢性閉塞性肺疾患, SD: 標準偏差

頼区間): 2.7 (2.3~3.2)] であることを報告している研究がある²⁰⁾。しかし、日本では COPD と CVD リスクとの関係が一般には認知されていない²¹⁾。COPD, 糖尿病および高血圧が併存する患者では, CVD の予後が不良になることがわかっており, COPD 患者では, 呼吸器疾患に次ぐ死因第 2 位が CVD である^{22,23)}。なお, 最近の研究では, CVD を併存する COPD 患者で市中肺炎のリスクが高いことが報告されており²⁴⁾, COPD 増悪が, その後 (事象後 1~5 日) の心筋梗塞および脳卒中のリスクを上昇させるとのエビデンスもある²⁵⁾。このため, COPD をできるだけ早く管理し, 増悪を予防して, 心血管イベントのリスクを低下させるために, 循環器疾患外来での COPD の検診が重要である^{21,26)}。

これらを検討するために, 大西らは CVD の治療で循環器疾患外来を定期受診している喫煙歴のある 40 歳以上の日本人患者 995 例を対象に, 気流閉塞の割合を明らかにする, 多施設共同前向き観察調査を実施した²¹⁾。この集団では, COPD を示す気流閉塞が患者の 27.0% に認められた。このうち 87.7% が以前に COPD と診断されていない。気流閉塞のある症例の大半は 60 歳を超えていたが, 60 歳以下のグループにも認められた (図 2)²¹⁾。気流閉塞のない患者と比較すると, 気流閉塞のある CVD 患者の

ほうが有意に高齢であり, 肥満指数 (BMI) が低く, 慢性気管支炎の症状が認められ, COPD 評価テスト (CAT) スコアが高かった (表 2)²¹⁾。本研究の結果は, COPD 未診断例を発見するために, CVD で定期受診する 40 歳以上の患者で, COPD の危険因子がみられる患者には, スパイロメトリーを実施することが有用であることを示している²¹⁾。さらに, CAT スコアと気流閉塞例との間に有意な相関が認められるという結果は, 循環器外来および一般内科外来で COPD の可能性例を発見する有用なツールの可能性としての CAT スコアを示唆するものである^{14,21,27~29)}。

5 COPD のその他のリスク因子

気流閉塞および COPD の発症に重要な危険因子の一つが喫煙である²⁾。NICE study (現喫煙者と非喫煙者との比較: 15.5% 対 5.8%) および高橋らの研究 (喫煙者と非喫煙者との比較: 31.5% 対 15.9%) では, 喫煙者の気流閉塞の有病率が非喫煙者より高かった^{3,10,11)}。大森らの 2012 NHWS in Japan データの回帰分析では, 喫煙はもとより, COPD と一致する気流閉塞に伴う人口統計学的特徴および疾患の特徴が明らかになった⁵⁾。これには, 男性, 高齢, 喫煙, Charlson 併存疾患指数スコアが高いこと, 低所得, 頻繁な飲酒, まれな運動および過体重また

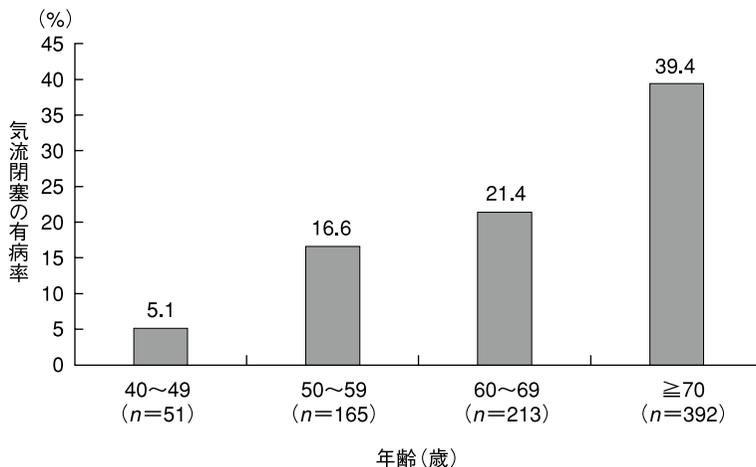


図2 心血管疾患患者での年齢別の気流閉塞有病率²¹⁾

表2 CVD患者の特徴および喫煙歴²¹⁾

	気流閉塞のある人 (n=269)	気流閉塞のない人 (n=726)	気流閉塞のある人と 気流閉塞のない人 との比較* p値
年齢, 平均値 (SD)	71.0 (8.8)	65.0 (9.8)	<0.001
男性, n (%)	258 (96%)	692 (95%)	0.689
現喫煙者, n (%)	76 (28.3%)	197 (27.1%)	0.726
元喫煙者, n (%)	193 (71.7%)	529 (72.9%)	N/A
喫煙習慣 (pack-years), 平均値 (SD)	48.6 (26.2)	41.1 (25.8)	<0.001
BMI, 平均値 (SD)	23.3 (3.1)	25.1 (3.4)	<0.001
COPDの診断, n (%)	33 (12.3%)	15 (2%)	<0.001
慢性気管支炎の基準陽性, n (%)	68 (25.3%)	135 (18.6%)	0.020
FEV ₁ , 平均値 (SD)	1.776 (0.64)	2.483 (0.62)	<0.001
FEV ₆ , 平均値 (SD)	2.789 (0.81)	3.034 (0.77)	<0.001
CATスコア, 平均値 (SD)	8.3 (6.5)	6.4 (5.4)	<0.001

*: χ^2 検定

CVD: 心血管疾患, SD: 標準偏差, N/A: データ欠落, BMI: 肥満指数, COPD: 慢性閉塞性肺疾患, FEV₁: 1秒量, FEV₆: 6秒量, CAT: COPD評価テスト

は肥満状態であることを示すBMIがある(表3)⁵⁾。

以上の結果を総合すると、一般内科の医療機関を受診する患者のうち、40歳以上で喫煙歴(または気流閉塞の他の危険因子)があり、反復性気道感染および息切れ、咳嗽、喘鳴または咯痰の症状またはこのいずれかを呈する患者にスパイロメトリーを実施することが望ましい^{10,14)}。

II COPDに対する国民の意識を高める

COPDに対する国民の意識および認知レベルの低さが³⁾、リスク成人の適時の診断および治療を妨げてしまう⁵⁾。これは、特にCOPDの初期では、医師または専門家を受診するきっかけとなるには症状の重度が不十分であることにもよる⁵⁾。

表3 COPD 診断群, COPD リスク群および対照群にみる健康特徴および行動⁵⁾

	回答者群			B と A の比較	C と B の比較	C と A の比較
	A : 対照群 (n=21623)	B : COPD リスク群 (n=8077)	C : COPD 診断群 (n=278)			
男性, n (%)	9397 (43.5)	5468 (67.7)	184 (66.2)	<0.001	0.596	<0.001
年齢, 歳 (%)				<0.001	<0.001	<0.001
40 歳未満	10038 (46.4)	7712 (8.8)	48 (17.3)			
40~49 歳	4205 (19.4)	1142 (14.1)	47 (16.9)			
50~59 歳	3786 (17.5)	2018 (25.0)	43 (15.5)			
60~69 歳	2728 (12.6)	2544 (31.5)	77 (27.7)			
70 歳超	866 (4.0)	1661 (20.6)	63 (22.7)			
喫煙習慣				<0.001	<0.001	<0.001
現喫煙者, n (%)	2783 (12.9)	3391 (42.0)	88 (31.7)			
元喫煙者, n (%)	3932 (18.2)	3017 (37.4)	102 (36.7)			
非喫煙者, n (%)	14908 (68.9)	1669 (20.7)	88 (31.7)			
所得				<0.001	0.833	0.326
300 万円未満, n (%)	4040 (18.7)	1576 (19.5)	54 (19.4)			
300~500 万円未満, n (%)	5583 (25.8)	2255 (27.9)	79 (28.4)			
500~800 万円未満, n (%)	5538 (25.6)	2038 (25.2)	72 (25.9)			
800 万円以上, n (%)	4246 (19.6)	1524 (18.9)	55 (19.8)			
回答拒否, n (%)	2216 (10.2)	684 (8.5)	18 (6.5)			
飲酒				<0.001	0.303	<0.001
毎日, n (%)	2644 (12.2)	2297 (28.4)	81 (29.1)			
週 4~6 回, n (%)	1900 (8.8)	945 (11.7)	27 (9.7)			
週 2~3 回, n (%)	2722 (12.6)	948 (11.7)	28 (10.1)			
週 1 回, n (%)	2147 (9.9)	537 (6.6)	16 (5.8)			
月 2~3 回, n (%)	1917 (8.9)	484 (6.0)	15 (5.4)			
月 1 回未満, n (%)	3492 (16.1)	875 (10.8)	25 (9.0)			
飲酒なし, n (%)	6801 (31.5)	1991 (24.7)	86 (30.9)			
運動 (日数), 平均値±SD	4.72±7.96	5.65±8.80	5.46±8.53	<0.001	0.725	0.124
BMI				<0.001	0.004	0.141
低体重, n (%)	2717 (12.6)	565 (7.0)	34 (12.2)			
標準, n (%)	14720 (68.1)	5365 (66.4)	189 (68.0)			
過体重, n (%)	2637 (12.2)	1687 (20.9)	41 (14.7)			
肥満, n (%)	543 (2.5)	300 (3.7)	9 (3.2)			
回答拒否, n (%)	1006 (4.7)	160 (2.0)	5 (1.8)			
Charlson 併存疾患指数, 平均値±SD	0.08±0.36	0.28±0.63	1.57±1.56	<0.001	<0.001	<0.001
喘息の診断 (自己申告), n (%)	343 (1.6)	355 (4.4)	87 (31.3)	<0.001	<0.001	<0.001
CHF (自己申告), n (%)	9 (0.0)	18 (0.2)	2 (0.7)	<0.001	0.096	<0.001
CAT スコア						
非常に高い, n (%)	N/A	N/A	12 (4.3)			
高い, n (%)	N/A	N/A	68 (24.5)			
中程度, n (%)	N/A	N/A	123 (44.2)			
低い, n (%)	N/A	N/A	75 (27.0)			

COPD : 慢性閉塞性肺疾患, SD : 標準偏差, BMI : 肥満指数, CHF : うっ血性心不全, CAT : COPD 評価テスト, N/A : データ欠落

COPD の治療は、増悪のリスクおよび重症度の軽減、肺機能の維持ならびに患者の健康状態、運動耐容能および HRQoL の改善に有用である^{2,30)}。しかしながら、2012 NHWS in Japan データでは、回答者全体の 19.4%のみが COPD を認識しており、COPD リスク者のわずか 22.1%が COPD を認識していることが示された⁵⁾。このため、日本人集団で初期または軽度の COPD 症例を発見して、早期診断・早期治療を可能にするためには、COPD とその症状に対する国民の意識を高めることと、リスク者をさらに効率的に発見する戦略がきわめて重要である⁵⁾。

結 論

COPD の基準を満たしているが、診断を確定するのに必要な呼吸機能の検査をいまだ受けていない人が高い頻度で存在する。総合診療医を受診する 40 歳以上の患者のうち、喫煙歴もしくは気流閉塞の危険因子があるか、または繰り返す気道感染、呼吸困難、咳嗽、喘鳴もしくは喀痰の症状をはじめとする呼吸器症状を呈する患者を対象に検診およびスパイロメトリーを実施することにより、COPD 未診断の症例を少なくとも一部は発見することができる。さらに、COPD と CVD との関係から、気流閉塞の危険因子が一つまたは複数ある循環器外来受診患者にも、スパイロメトリーを実施する必要がある。最後に、COPD の隠れた疾患による負荷を検討するほか、軽症患者に医師の診察を受けてもらうようにして、COPD が確定した場合、増悪の予防、肺機能の維持および HRQoL の改善に有用な適切な治療をできるだけ早く提供するには、COPD に対する意識を高めることが必要である。

【利益相反】 TI および PJ は GSK の社員であり、同社の株式を所有している。

【謝 辞】 Fishawack Indicia Ltd, UK の Madhuri Vemuri, PhD および Elizabeth Hutchinson, PhD が編集協力（執筆補助、表および図の作成、著者のコメントの照合、

文法の校閲ならびに引照）を行い、GSK が資金を提供した。本論文は、最終稿前まで英語で作成、レビューされたものを最終で日本語に翻訳したものである。

文 献

- 1) Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
- 2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2020 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2020 GOLD REPORTS. 2020.
- 3) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9:458-65.
- 4) Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, van der Molen T, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:597-611.
- 5) Omori H, Yoshimoto D, Kumar M, Goren A. Prevalence, awareness, characteristics, and health outcomes associated with COPD at-risk status among adults in Japan. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2016;16:501-12.
- 6) ノ瀬正和, 相澤久道, 石坂彰敏, 永井厚志, 福地義之助, Muellerova H, ほか. 日本における慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の大規模電話実態調査: Confronting COPD Japan Survey. *日呼吸会誌* 2007;45:927-35.
- 7) Ministry of Health Labor and Welfare. Demographic dynamic statistics (Table 6: Number of deaths/mortality rate). [cited 2017 May 19th] http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei10/dl/10_h6.pdf (2022 年 1 月 11 日 閲覧)
- 8) Fukuchi Y, Fernandez L, Kuo HP, Mahayiddin A, Celli B, Decramer M, et al. Efficacy of tiotropium in COPD patients from Asia: a subgroup analysis from the UPLIFT trial. *Respirology* 2011;16:825-35.
- 9) Fukuhara S, Nishimura M, Nordyke RJ, Zaher CA, Peabody JW. Patterns of care for COPD by Japanese physicians. *Respirology* 2005;10:341-8.
- 10) Omori H, Kaise T, Suzuki T, Hagan G. Prevalence of airflow limitation in subjects undergoing comprehensive health examination in Japan: Survey of

- Chronic Obstructive pulmonary disease Patients Epidemiology in Japan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:873-80.
- 11) Takahashi T, Ichinose M, Inoue H, Shirato K, Hattori T, Takishima T. Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings. *Respirology* 2003;8:504-8.
 - 12) Omori H, Nonami Y, Mihara S, Marubayashi T, Morimoto Y, Aizawa H. Prevalence of airflow limitation on medical check-up in Japanese subjects. *J UOEH* 2007;29:209-19.
 - 13) Oike T, Senjyu H, Higa N, Kozu R, Tanaka T, Asai M, et al. Detection of airflow limitation using the 11-Q and pulmonary function tests. *Intern Med* 2013;52:887-93.
 - 14) 中野恭幸, 三嶋理晃, 永井厚志, 吉本大輔, 吉川日出雄, Hagan GW. プライマリケア施設における喫煙歴があり気道感染症を繰り返し経験した40歳以上のCOPD未診断の日本人を対象としたCOPD実態調査. *日医師会誌* 2013;142:1093-8.
 - 15) Minakata Y, Sugiura H, Yamagata T, Yanagisawa S, Ichikawa T, Koarai A, et al. Prevalence of COPD in primary care clinics: correlation with non-respiratory diseases. *Intern Med* 2008;47:77-82.
 - 16) Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Sherif K, Wilt TJ, Weinberger S, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;147:633-8.
 - 17) Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155:179-91.
 - 18) Fabbri LM, Luppi F, Beghè B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
 - 19) 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.
 - 20) Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:337-49.
 - 21) Onishi K, Yoshimoto D, Hagan GW, Jones PW. Prevalence of airflow limitation in outpatients with cardiovascular diseases in Japan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:563-8.
 - 22) McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA; TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007;62:411-5.
 - 23) 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.
 - 24) Lin SH, Perng DW, Chen CP, Chai WH, Yeh CS, Kor CT, et al. Increased risk of community-acquired pneumonia in COPD patients with comorbid cardiovascular disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:3051-8.
 - 25) Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010;137:1091-7.
 - 26) Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest* 2013;144:1163-78.
 - 27) Yoshimoto D, Nakano Y, Onishi K, Hagan G, Jones P. The relationship between the COPD Assessment Test score and airflow limitation in Japan in patients aged over 40 years with a smoking history. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1357-63.
 - 28) Nishimura K, Mitsuma S, Kobayashi A, Yanagida M, Nakayasu K, Hasegawa Y, et al. COPD and disease-specific health status in a working population. *Respir Res* 2013;14:61.
 - 29) Jones PW, Shahrouf N, Nejjari C, Lahlou A, Doble A, Rashid N, et al. Psychometric evaluation of the COPD assessment test: data from the BREATHE study in the Middle East and North Africa region. *Respir Med* 2012;106:S86-99.
 - 30) Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.

<2022年1月11日 受稿>