

診療所から見た COPD 増悪の 臨床的影響とその対策

亀井 雅¹⁾ 仁科直也²⁾

要 約

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪は予後や死亡率に大きく影響し、経済面で大きな負担を伴う。したがって、増悪の予防・軽減が社会全体の課題となっている。まず、COPD 増悪の管理には、診断時や受診時以前の経過の把握が重要である。COPD 診断前に呼吸器症状の悪化が確認された場合や、喫煙、喀痰の増加は COPD の増悪リスクが高まる。また、心血管疾患を併発すると COPD の増悪頻度が上昇し、急性心筋梗塞や死亡リスクの上昇と関連する。そのため、COPD の増悪予防が重要となる。さらに、増悪後における心血管イベントのリスクは厳重に監視すべきである。加えて、胃食道逆流症、上気道疾患、糖尿病の合併により COPD 増悪の頻度が高くなることも示されている。このような肺外病変の管理が COPD 診療において重要であることを考慮すれば、患者が受診しやすく、肺以外の疾患も総合的に診療している診療所での増悪の管理が大きな意味をもつ。また診療所においては、患者に寄り添う主治医が個々の患者に合わせた評価と、吸入ステロイド薬や気管支拡張薬をはじめとした適切な治療を繰り返し行うことを通じて、効果的な増悪抑制が期待できる。

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪は予後や

死亡率に大きく影響し、経済面でも大きな負担を伴う¹⁾。国の健康政策である健康日本 21 (第三次) においても、COPD の死亡率低減が掲げられている。COPD の死因順位 (男性で 9 位) を考えると増悪の予防・軽減は大きな社会全体の課題である。一方で、増悪の診断、評価、管理は最適とはいえない。1980 年代に Anthonisen らは、増悪を「喀痰量、膿性喀痰、息切れのうち少なくとも 2 つの症状の急性かつ持続的な悪化」と定義したが²⁾、増悪の定義と診断は臨床的特徴 (呼吸機能) のみに基づいており、その後多少の変更はなされたものの、特異性に欠けたまま何十年も変わっていない。

I COPD 増悪の定義と原因

COPD における増悪の定義は「呼吸器症状の増強により追加治療を要する場合」とされている³⁾。また COPD 増悪は臨床症状のみで規定されており、他の呼吸器・循環器疾患でも見られる症状であるため、患者と医師の症状のとらえ方によりさまざまな解釈が生じる可能性がある。そのうえ、虚血性心疾患におけるトロポニン T のような有用なバイオマーカーも存在していない。加えて、増悪の重症度の定義はおもに症状と緩和する治療法、入院あるいは予定外受診に基づいているため特異性が低く、類似する併存疾患によるものとの鑑別が難しくなっている⁴⁾。こうした中、GOLD2023 (国際的な COPD ガイドライン) では、増悪を症候群としてとら

Key words : COPD, Exacerbation, Comorbidity, ICS/LABA/LAMA

¹⁾亀井内科呼吸器科医院 ²⁾アストラゼネカ株式会社

え、局所的あるいは全身的な炎症が強調され、感染症を主体とする気道炎症から、一方では気流制限が生じ動的過膨張へとつながり、また一方では筋肉、栄養、心血管系症状から心血管系に影響し、両者が関連して呼吸器症状の悪化が起こればと考えられている。また増悪の発症については、14日以内に起こった症状（呼吸困難・咳や痰の増加・頻呼吸や頻脈・感染などによる気道の障害など）により引き起こされる、局所的・全身的炎症の増加に関連するイベント、とする定義が提起されている^{5,6)}。

COPD 増悪は急性、亜急性などの時間的関連が大きく、潜在する原因として好酸球性、ウイルス性、細菌性、心不全、不安、社会的孤立などが存在する⁷⁾。また、増悪全体の30~50%は全身性ステロイド薬に反応する気道の好酸球性炎症であり、感染症による増悪の約50%は抗生剤に反応する細菌性感染であるが、約50%は有効な治療介入が乏しいウイルス感染が原因と考えられる⁸⁾。

II 診療所では何をすべきか？

1 詳細な問診の重要性

COPD の定義である1秒率70%以下を少し上回る LLN (Lower Limit of Normal) で喫煙歴のある50歳以下の症例の検討では、健常者と比較して閉塞性肺疾患、肺炎での入院率や全死因死亡率が高く、慢性呼吸器症状(慢性粘液過分泌、呼吸困難、喘鳴、咳痰)が加わるとより増加すると報告されている⁹⁾。また英国では肺炎や経口ステロイド薬使用、抗生剤使用、肺機能検査などによる異常といった項目への該当が診断前に多い症例では、COPD 診断後に短期間で最初の増悪があり、頻回に増悪しやすく入院率も高かったことが報告されている¹⁰⁾。わが国でも、COPD を初めて診断された症例をJMDC 保険者データベースから検索し、診断前1年間の呼吸器イベント(下気道感染症や呼吸不全を含む)の有無による増悪(COPD による1回以上の入院または2回以上の外来請求)の発生率(IR)を比較した報告がある¹¹⁾。そこでは、診断前1

年間に呼吸器イベントが確認できた症例では診断後の経過で増悪を起しやすいたことが報告されており、重症増悪を起す頻度はイベントのない症例の10倍になっていた¹¹⁾。このため診断時や受診時以前の経過の把握が重要である。

2 喫煙

禁煙は増悪に対しても有力な予防策である一方で、受動喫煙によるCOPDが存在することにも注意が必要である。日本禁煙学会の発表では環境タバコ煙曝露指数(夫の1日の喫煙本数×喫煙中の同居年数)が735を超えると、妻がCOPDとなる可能性が高いと報告している¹²⁾。オーストラリアの調査では、喫煙経験のないCOPD患者の大半は女性で、喘息、アレルギー、花粉症または副鼻腔炎などが後年にCOPD発症のリスク上昇と相関することが認められた¹³⁾。非喫煙者のCOPDを見落とさないためには、これらの症状の既往がある45歳以上の女性には、プライマリーケアでの肺機能検査が勧められている¹³⁾。

3 喀痰

喫煙者における喀痰の特徴であり、末梢気道から多く産生されるムチンの一種であるMUC5ACタンパクの増加が、将来のCOPD増悪の予測因子として重要であることが示されている¹⁴⁾。また、ACO(喘息とCOPDの同時罹患)、COPDにおいて痰を伴う咳は重症度とも相関しており、喀痰の多い症例の増悪リスクには注意を払うべきである¹⁵⁾。

4 併存疾患に対する視点

COPD患者を3年間追跡したECLIPSE研究から、過去の増悪回数、胸焼けや胃食道逆流症(GERD)の有無、1秒間の強制呼気量(FEV₁)、低QOL、白血球数増加が将来の増悪リスクの最も重要な決定因子であることが示された¹⁶⁾。診療所では一般診療を行っており、肺以外の疾患も総合的に診療している。COPD診療において肺外病変の管理の重要性が指摘されていることをふまえれば、この状況は大きなメリットだと考えられる。

冠動脈疾患を併発した
COPD症例



ハドリアヌス帝の胸像

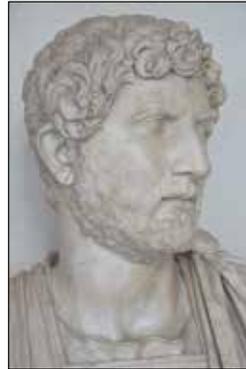


図 1 Ear lobe crease (フランク兆候)

左：狭心痛を訴えなかったが、視診より「耳朧を後下方に走る深い皺」を認める所見があり、冠動脈疾患が疑われ、実際にステント挿入になった COPD 症例。(筆者提供)

右：ハドリアヌス帝の胸像にも耳朧を後下方に走る深い皺が表現されており、突然死した原因として冠動脈疾患が疑われる。

[[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bust_of_Hadrian,_117-121_AD,_Type-Termini,_Galleria_degli_Uffizi,_Florence_\(19244580549\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bust_of_Hadrian,_117-121_AD,_Type-Termini,_Galleria_degli_Uffizi,_Florence_(19244580549).jpg) より転載]

5 循環器系疾患

COPD 患者が慢性心血管疾患を発症する確率は、非 COPD 患者と比較して 2 倍高く¹⁷⁾、心血管系疾患があると COPD の増悪頻度が高くなり、急性心筋梗塞の発症および死亡リスク上昇と関連することが明らかになっている¹⁸⁾。耳朧に皺を認める ear lobe crease (フランク兆候) は、冠動脈疾患との関連が指摘されており、視診のみで疑うことができる¹⁹⁾。実際に、筆者も自覚症状のない冠動脈疾患をこの所見から疑い、ステント挿入となった COPD の症例を複数経験している。ローマ皇帝ハドリアヌスの残存する多くの胸像の耳朧にはフランク兆候が認められており(図 1)、彼の死因を考察した論文でも死因は冠動脈疾患が強く疑われると記載されている²⁰⁾。循環器疾患の合併を考慮して、COPD 患者には 1 年に 1 回程度、循環器医による診察を促してもよいのではないだろうか。

最近報告された研究によると、COPD 増悪後

1~3 ヶ月における急性心筋梗塞のリスクは有意に上昇し、COPD の増悪がない患者と比較して、主要な心血管イベントを経験する調整オッズ比は、重症増悪で 6.4 倍、中等度増悪で 1.5 倍であった²¹⁾。したがって、心血管イベントリスクを抑制するうえでも、増悪が起きないように COPD の治療を適切に行うことが重要である。

6 胃食道逆流症 (GERD)

COPD 頻回増悪と関連する因子として、GERD の重要性が指摘されている²²⁾。閉塞性肺疾患では横隔膜の下降により下部食道括約筋の圧力が低下し、また吸気時胸腔内圧の陰圧が大きくなり胃内容物の吸い上げ効果も起こる。処方されるサルブタモール、テオフィリン、ステロイドは下部食道括約筋の収縮圧を低下させ、裂孔ヘルニアの発生に寄与している。特に日本人では軽症増悪との関連が強いと報告されている²³⁾。

7 鼻疾患

COPD において副鼻腔炎の既往がある患者で

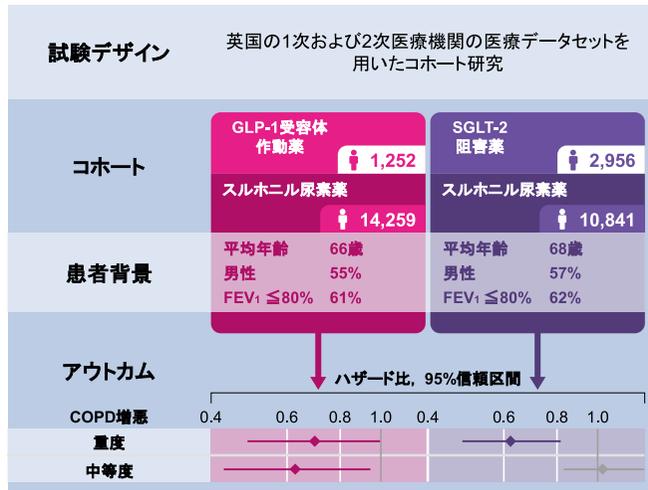


図2 糖尿病治療薬と COPD 増悪の関係

COPD 患者において、併発した 2 型糖尿病の治療と COPD 増悪との関連を検討したところ、GLP-1 受容体作動薬および SGLT-2 阻害薬は、スルホニル尿素薬と比較して、COPD 重度増悪のリスク低減と関連していた。

(Pradhan R, et al. BMJ 2022;379:e071380. より転載)

は、増悪時の治療の失敗が多い²⁴⁾。ウイルス・細菌の生体への侵入経路を考えると、最初に存在しているのが上気道である。上気道と下気道は解剖学的にも類似しており、下気道感染には上気道感染も併発している場合が多いと想定される²⁵⁾。この点から上気道疾患の合併に注目して治療することは、COPD 増悪の予防になると考えられる²⁶⁾。また、慢性副鼻腔炎と GERD の関連については、慢性副鼻腔炎症例では鼻腔内にピロリ菌がより高頻度に認められており、胃酸の逆流も多いと報告されている²⁷⁾。

8 口腔内病変

COPD の歯周病治療は、入院率の低下や全死因死亡率の低下と関連しているため、すべての COPD 患者に定期的な歯科検診とフォローアップを受けるようアドバイスすることが推奨されている²⁸⁾。

9 糖尿病

COPD に 2 型糖尿病を併発した患者の研究では、糖尿病に対して GLP-1 受容体作動薬および SGLT-2 阻害薬の処方例は、スルホニル尿素薬

の処方例と比較して重度増悪のリスクが低減していることが報告された(図 2)²⁹⁾。詳しい機序は不明であるが、SGLT-2 阻害薬には心不全予防効果があり、GLP-1 には体重減少効果以外にインターフェロンの産生増加や T 細胞機能障害改善効果などがあり、これらの効果を介して増悪抑制効果が認められたという意見もある³⁰⁾。また、インスリン抵抗性の指標となる TyG (トリグリセリド・グルコース) インデックスの上昇は、女性における将来の COPD イベント発症の新規リスクマーカーであることに加えて、TyG インデックスで推定できるインスリン抵抗性は閉塞性肺疾患発症に先行する可能性があることから、女性における COPD 発症を容易に予測できる有用なバイオマーカーになりうることも指摘されている³¹⁾。

10 再入院

COPD は再入院を繰り返すことの多い疾患であり、増悪による入院の繰り返しは COPD 患者の生命予後を悪化させる。最近のシステマティックレビューにより、再入院の予測因子と

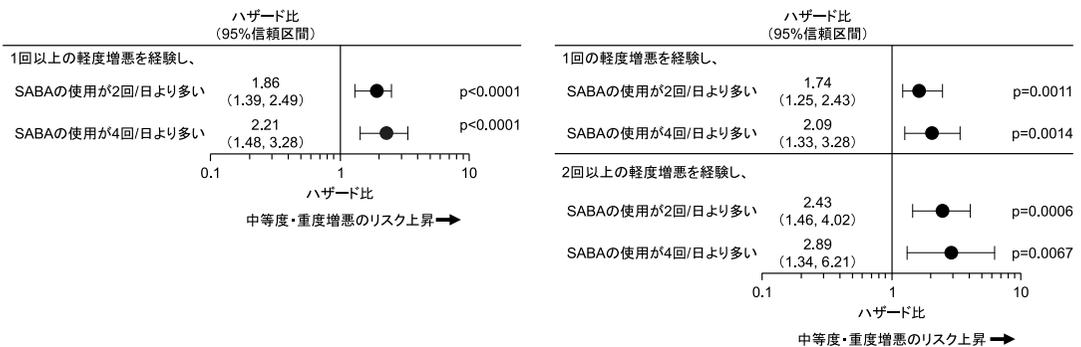


図3 COPDの軽度増悪歴と将来の重度増悪との関係

軽度増悪の経験の有無における将来の中等度・重度増悪のハザード比を示したフォレストプロット。COPD患者において軽度増悪は、増悪していない患者と比較して、次回中等度・重度増悪のリスクを上昇させた。

(Ferguson GT, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020;15:3123-3134. より転載)

して前年度の入院回数、入院期間の長さ、心不全、がんや腫瘍、糖尿病、栄養失調などの併存疾患が特定された。また急性増悪によるCOPD再入院は、退院後8週間の期間に増悪の再発リスクが高くなっていったことが報告されている³²⁾。これらの結果から、フォローアップ計画に加えて、定期的な症状モニタリングや必要に応じた管理薬の調整などが極めて重要であるといえる。管理薬の調整においては、増悪退院後症例には退院直後から吸入ステロイド薬/長時間作用性 β_2 刺激薬/長時間作用性抗コリン薬(ICS/LABA/LAMA)の3剤併用療法が推奨されている^{33,34)}。

III 軽度増悪の意味と重要性

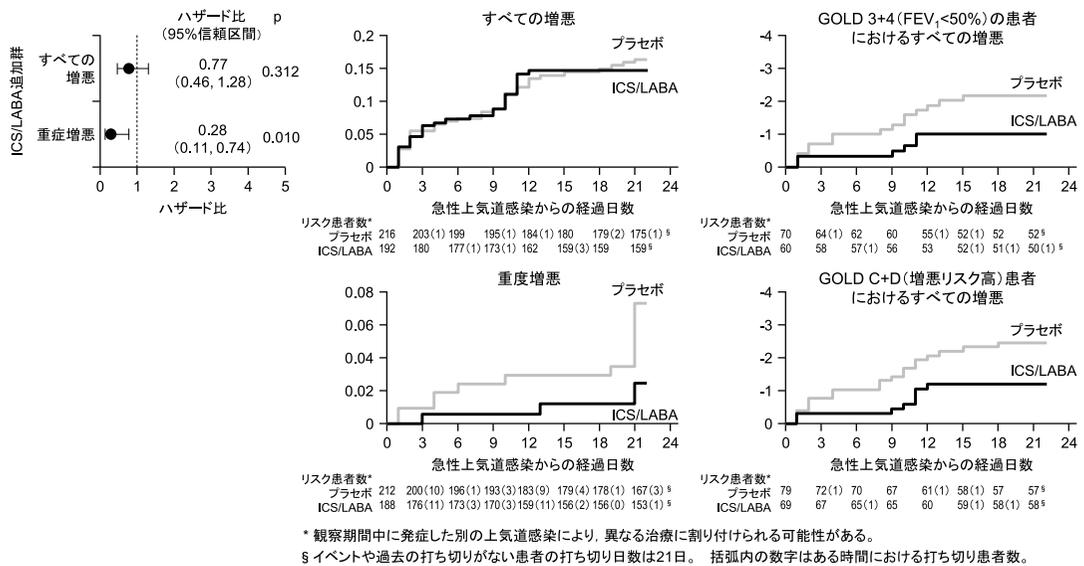
上述で中等度・重度増悪は生命予後のリスク、循環器疾患イベントリスクが上昇するなど臨床的影響が大きいことに言及した。中等度・重度増悪の予測因子としては過去の増悪歴が重要で、ベースラインで中等度の増悪が1回でもあった場合、その後の中等度増悪のリスクはほぼ2倍に増加し、重度増悪のリスクは30%増加する³⁵⁾。したがって、中等度の増悪であっても治療と疾患の悪化に注意を払うことが重要である。軽度増悪については、現在の薬物治療は症状ベースで決定されており、症状が軽度な場合

は短時間作用性 β_2 刺激薬(SABA)の頓用や拡張剤の単剤使用がガイドラインでは推奨されている³⁾。ただ軽度増悪は患者が症状を訴えないことが多く、患者によっては医師と連絡を取らずに自宅で呼吸器症状の悪化に悩みながら、異なる薬剤を使用している場合がある。そのため、軽度増悪頻度は正確に把握されていない可能性が高い^{36,37)}。診療所で重度増悪を呈する症例を診察する例は少ないが、2日以上連続する痰の増加、膿性痰の出現、軽度の息切れの2つ以上の症状出現、もしくはこれら症状の1つと咽頭痛などの風邪症状を呈しSABAを使用した上気道炎を中心とする軽度増悪においても、有意に増悪の重症化リスクが増加することが報告されている(図3)³⁸⁾。また、低用量ICS/LABAを使用中のCOPD患者の上気道感染症状発症時にICS/LABA増量またはプラセボを投与した研究では、ICS/LABA増量群で重症症例や増悪を起しやすいつ症例を含むすべての症例において重度増悪の減少効果がみられている(図4)³⁹⁾。よって、軽度増悪にも十分な配慮が必要である。

IV 安定期における増悪対策

1 好酸球と増悪歴を指針としたICS選択

現在、COPD患者に対するICSの追加は、頻回増悪を示す患者や血中好酸球数が $300/\mu\text{L}$ 以



Reprinted with permission of the American Thoracic Society.
Copyright © 2023 American Thoracic Society. All rights reserved.
Cite: Stolz D, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197:1136-1146.
The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society.

図4 ICS/LABAによる上気道感染症状発症後の増悪抑制効果

ICS/LABA群およびプラセボ群における増悪のハザード比を示したフォレストプロット(左)、およびすべての患者におけるすべての増悪または重度増悪(中央)、患者背景別のすべての増悪(右)、それぞれの累積確率を示した Kaplan-Meier 曲線。

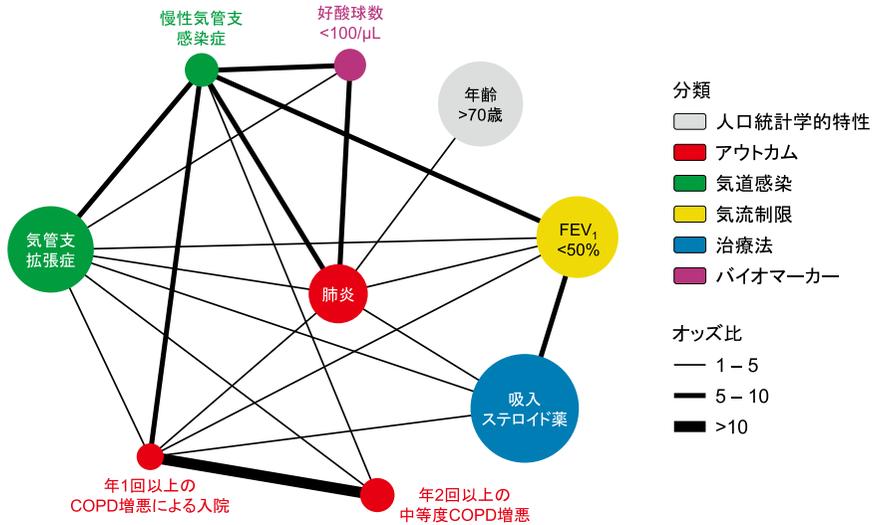
上気道感染症状の発症時に ICS/LABA を短期的に追加することで、COPD 患者における重度増悪が臨床的に有意に減少した。

(Stolz D, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:1136-1146. より転載)

上の患者に勧められている。好酸球を指標とした ICS 使用の適応について GOLD2023 では好酸球数が $300/\mu\text{L}$ 以上で強く推奨、 $100/\mu\text{L}$ 以下では使用を避けるべきであり、それ以外の症例では症例ごとの検討を勧めている¹⁾。しかし、喀痰中のマイクロバイオームの検討では、ICS はマイクロバイオーム組成を変化させるが、ベースラインの喀痰が少ない、または好酸球レベルが 2% 未満の COPD 患者において、潜在的病原性細菌が増加すると考えられている⁴⁰⁾。実臨床でも ICS 使用時の肺炎増加についての末梢血好酸球の影響は、過去の増悪歴よりも喀痰中に病原性のある細菌が常在する好酸球数が $100/\mu\text{L}$ 未満の症例において肺炎リスクとの関係が最も深いと報告されている(図 5)⁴¹⁾。また、ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロール

フマル酸塩を使用し、前年増悪歴の患者を対象とした ETHOS 試験のポストホック解析では、好酸球数が $100/\mu\text{L}$ 以上のすべての症例で肺機能や SABA のレスキュー使用の改善を認めており⁴²⁾、 $100/\mu\text{L}$ 以上の症例では有効性が高い可能性があると考えてもよいのではないだろうか。

米国のガイドラインでは ICS の追加について好酸球数増多例に対しても前年に入院、抗生剤・経口ステロイド薬使用といった中等度・重度増悪例に対しては勧めるがそれ以外の追加を推奨しない、前年に増悪がなければ中止可能、と記載されている。大切なのは診療者側に対して、Clinicians should expect to spend more time with patients when working toward a decision. (Slow down, think about it, discuss it with the patient.) とコメントを追加していることであ



Reprinted with permission of the American Thoracic Society.
 Copyright © 2023 American Thoracic Society. All rights reserved.
 Cite: Martinez-Garcia MA, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:1078-1085.
 The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society.

図5 肺炎リスクと関連する因子

ノード (円) は変数、色はカテゴリーを示し、ノードの大きさは解析集団における割合に比例する。

2つのノードを結ぶラインは、両者に有意な ($p < 0.05$) 相関関係があることを示し、その太さはオッズ比に比例する。

(Martinez-Garcia MA, et al. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:1078-1085. より転載)

る⁴³⁾[訳:臨床医は、治療方針の決定を行う際、より多くの時間を患者のために使うべきである(ゆっくりと考え、患者と話し合う)]。

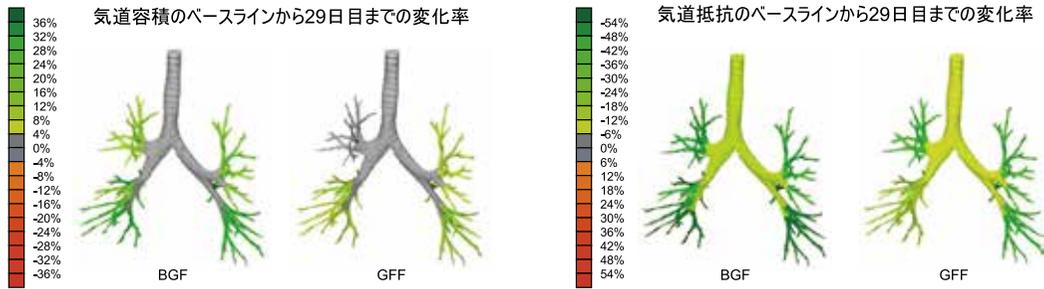
またICSを含む3剤併用療法については、切除気管支における実験ではあるが、LABA/LAMAにICSを加えることで気道拡張効果に相乗効果をもたらすことが指摘されている⁴⁴⁾。実際にブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩はグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩と比較して、呼吸機能イメージングを用いた画像評価で気道容積がすべての肺葉で改善を示しており(図6)⁴⁵⁾、増悪の予防だけでなく肺機能の改善と、それに続くQOLの改善も期待できる。

2 ICSと肺炎について

COPD患者1000人に対し、LABA/LAMA治療での増悪率を1人年あたり1回とすると、ICS

の併用は日本人では増悪を440回減少させ、肺炎は86件増加する可能性が報告されている⁴⁶⁾。COPD増悪の多くは感染を契機に生じており、*in vitro*のデータではICSがライノウイルス感染を抑制し、ICS/LABA/LAMAは旧型のコロナウイルスの複製を阻害したと報告されている⁴⁷⁾。健常者に比べて中等症のCOPD患者ではライノウイルス感染2週後に気道のインフルエンザやモラクセラなどのマイクロバイオーームが増加することより⁴⁸⁾、ウイルス感染の予防は重要と考えられる。ウイルス感染が肺炎につながっていることも想定され、ICSによる肺炎頻度の増加はCOPDの重症度が大きく関連しており、ICSによる増悪減少はウイルス感染予防効果との関連が示唆される。

一方で、ICSは細菌性肺炎の頻度を増加させるとされているが、低用量のICSは抗炎症効果



BGF:ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフルマル酸塩
GFF:グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフルマル酸塩

図 6 ICS 追加による気道容積および気道抵抗に及ぼす効果

呼吸機能イメージングを用いた画像評価における気道容積 (mL/L) (左) および気道抵抗 (kPa・s) (右) の変化率の代表的なデータを示す。緑色は、気道容積の増加 (左)、気道抵抗の減少 (右) を表す。

ICS 追加により、気道容積の増加および気道抵抗の低下が観察された。

(van den Berge M, et al. *Respir Res* 2021;22:191. より転載)

をもち、高用量になると免疫抑制効果が強くなると考えられているため「less is better」という考えは重要である⁴⁹⁾。英国の1次、2次医療機関の調査によると、ICS追加による肺炎リスクのオッズ比は1.229であり、肺機能の重症度、低いBMI、高齢などの因子より低く、10番目のリスクであった⁵⁰⁾。また低用量のブデソニドでは下気道における肺炎球菌の増加がみられず⁵¹⁾、ICS使用10ヵ月前後に肺炎発生率が高いことより⁵²⁾、追加後2~3ヵ月以内にICSの効果进行评估し、効果がなければICSを中止 (de-escalation) すればよいと考える。一度追加したらずっと継続する必要はなく、患者の状態は常に変化しているので診察ごとに再評価を行い軌道修正していけばよいのではないだろうか。実際、ドイツの診療所医師による患者との相談のうえでのICS中止の結果をみても、症状が悪化した患者はほとんど増加していない⁵³⁾。

おわりに

ガイドラインでは、増悪の早期発見と迅速な治療が最適な転帰を確保し、COPDの負担を軽減するために不可欠であると言及されている。診療所は患者にとって受診しやすい環境にある。おそらく総合的なガイドラインよりも日々患者に寄り添う診療所の医師のほうが個々の患

者の把握にはすぐれており、よりの確な予防や薬剤使用ができるのではないだろうか。必要なのは、適切で細かい評価ができるという自信と、常に判断を再評価し患者に適切な治療を考慮していくという責任感である。患者に寄り添う主治医が個々の患者に良いと考えることを日々工夫し、それを必ず再評価することが重要と考える⁵⁴⁾。そして、過去から現在に至る患者の増悪リスクの情報を日課として収集する looking-back to look-forward に徹することである⁵⁵⁾。COPDの増悪予防には画期的な進歩があるわけではなく、患者ごとに医療側が工夫した治療や予防の繰り返しの後に振り返れば、すぐれた増悪抑制効果が見えてくるのではないだろうか。

【利益相反】 本論文の作成にはEMC株式会社が開関し、論文作成および掲載に関する費用はすべてアストラゼネカ株式会社が負担した。仁科直也はアストラゼネカ株式会社の社員である。

文 献

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD (2023 Report). <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (2023年5月22日閲覧)

- 2) Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- 3) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第5版作成委員会編. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン 2018 (第5版). メディカルレビュー社; 2018.
- 4) Mathioudakis AG, Janssens W, Sivapalan P, Singanayagam A, Dransfield MT, Jensen JS, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits. *Thorax* 2020;75:520-7.
- 5) Tamondong-Lachica DR, Skolnik N, Hurst JR, Marchetti N, Rabe APJ, Montes de Oca M, et al. GOLD 2023 Update: implications for clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:745-54.
- 6) Soler-Cataluña JJ, Lopez-Campos JL. COPD exacerbation syndrome: the Spanish perspective on an old dilemma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:3139-49.
- 7) Bafadhel M, Criner G, Dransfield MT, Janssens W, McDonald VM, Vogelmeier CF, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: time to rename. *Lancet Respir Med* 2020;8:133-5.
- 8) Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-21.
- 9) Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Prevalence, characteristics, and prognosis of early chronic obstructive pulmonary disease, The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:671-80.
- 10) Kostikas K, Price D, Gutzwiller FS, Jones B, Loefroth E, Clemens A, et al. Clinical impact and healthcare resource utilization associated with early versus late COPD diagnosis in patients from UK CPRD database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:1729-38.
- 11) Ding B, Zaha R, Makita N, Graham S, Lambrelli D, Huse S, et al. History of respiratory events prior to a first COPD diagnosis and future exacerbations: A Longitudinal Observational Cohort Database Study in Japan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:247-58.
- 12) 陶山和晃, 田中貴子, 石松祐二, 澤井照光, 神津玲. 夫からの環境タバコ煙曝露による妻の COPD 発症リスクに関する検討. *日禁煙会誌* 2019;14:55-62.
- 13) Engel RM, de Luca K, Graham PL, Kaboli Farshchi M, Vemulapad S, Byles J. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease in women who have never smoked: a cohort study. *ERJ Open Res* 2022;8:00532-2021.
- 14) Radicioni G, Ceppe A, Ford AA, Alexis NE, Barr RG, Bleecker ER, et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2021;9:1241-54.
- 15) Hughes R, Rapsomaniki E, Janson C, Keen C, Make BJ, Burgel PR, et al. Frequent productive cough: symptom burden and future exacerbation risk among patients with asthma and/or COPD in the NOVELTY study. *Respir Med* 2022;200:106921.
- 16) Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
- 17) Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:631-9.
- 18) 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.
- 19) Frank ST. Aural sign of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1973;289:327-8.
- 20) Petrakis NL. Diagonal earlobe creases, type A behavior and the death of Emperor Hadrian. *West J Med* 1980;132:87-91.
- 21) Løkke A, Hilberg O, Lange P, Ibsen R, Telg G, Stratelis G, et al. Exacerbations predict severe cardiovascular events in patients with COPD and stable cardiovascular disease—A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:419-29.
- 22) Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1257-66.
- 23) Sato M, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Kameyama N, Tsutsumi A, et al. Impact of mild exacerbation on COPD symptoms in a Japanese cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1269-78.
- 24) Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation

- of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000;117:662-71.
- 25) Hurst JR, Wilkinson TM, Perera WR, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:1219-26.
 - 26) Kim JS, Rubin BK. Nasal and sinus inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2007;4:163-6.
 - 27) Leason SR, Barham HP, Oakley G, Rimmer J, DelGaudio JM, Christensen JM, et al. Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2017;55:3-16.
 - 28) Apeessos I, Voulgaris A, Agrafiotis M, Andreadis D, Steiropoulos P. Effect of periodontal therapy on COPD outcomes: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2021;21:92.
 - 29) Pradhan R, Lu S, Yin H, Yu OHY, Ernst P, Suissa S, et al. Novel antihyperglycaemic drugs and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2022;379:e071380.
 - 30) Altintas Dogan AD, Hilberg O, Hess S, Jensen TT, Bladbjerg EM, Juhl CB. Respiratory effects of treatment with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients suffering from obesity and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:405-14.
 - 31) Zaigham S, Tanash H, Nilsson PM, Muhammad IF. Triglyceride-glucose index is a risk marker of incident COPD events in women. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:1393-401.
 - 32) Ruan H, Zhang H, Wang J, Zhao H, Han W, Li J. Readmission rate for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2023;206:107090.
 - 33) Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and de-escalation of therapy in COPD: Myths, realities and perspectives. *Drugs* 2015;75:1575-85.
 - 34) Vanfleteren LEGW, Ullman A, Nordenson A, Andersson A, Anelid K, Fabbri LM. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: thinking out of the box. *ERJ Open Res* 2019;5:00185-2018.
 - 35) Vogelmeier CF, Dising J, Kossack N, Pignot M, Friedrich FW. COPD exacerbation history and impact on future exacerbations—8-year retrospective observational database cohort study from Germany. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:2407-17.
 - 36) Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Under-reporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:396-401.
 - 37) Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Wang C, et al. Negative impacts of unreported COPD exacerbations on health-related quality of life at 1 year. *Eur Respir J* 2010;35:1022-30.
 - 38) Ferguson GT, Skärby T, Nordenmark LH, Lamarca R, Aksomaityte A, Lythgoe D, et al. Unreported and overlooked: a post hoc analysis of COPD symptom-related attacks from the RISE Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:3123-34.
 - 39) Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, Louis R, Rakic J, Boeck L, et al. Intensified therapy with inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists at the onset of upper respiratory tract infection to prevent chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1136-46.
 - 40) Contoli M, Pualetti A, Rossi MR, Spanevello A, Casolari P, Marcellini A, et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur Respir J* 2017;50:1700451.
 - 41) Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, de la Rosa D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, et al. Inhaled steroids, circulating eosinophils, chronic airway infection, and pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease. A network analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1078-85.
 - 42) Bafadhel M, Rabe KF, Martinez FJ, Singh D, Darken P, Jenkins M, et al. Benefits of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate on COPD exacerbations, lung function, symptoms, and quality of life across blood eosinophil ranges: a post-hoc analysis of data from ETHOS. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:3061-73.
 - 43) Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:e56-69.
 - 44) Rogliani P, Matera MG, Facciolo F, Page C, Cazzola M, Calzetta L. Beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate and glycopyrronium bromide: synergy of triple combination therapy on human airway smooth muscle ex vivo. *Br J Pharmacol* 2020;177:1150-63.
 - 45) van den Berge M, De Backer J, Van Holsbeke C, De Backer W, Trivedi R, Jenkins M, et al. Functional respiratory imaging assessment of budesonide/gly-

- copyrrolate/formoterol fumarate and glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhalers in patients with COPD: the value of inhaled corticosteroids. *Respir Res* 2021;22:191.
- 46) Koarai A, Yamada M, Ichikawa T, Fujino N, Kawayama T, Sugiura H. Triple versus LAMA/LABA combination therapy for Japanese patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Investig* 2022;60:90–8.
 - 47) Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig* 2020;58: 155–68.
 - 48) Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, Footitt J, Willis-Owen SAG, Homola D, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1224–31.
 - 49) Izquierdo JL, Cosio BG. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3539–47.
 - 50) Bourbeau J, Bafadhel M, Barnes NC, Compton C, Di Boscio V, Lipson DA, et al. Benefit/risk profile of single-inhaler triple therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:499–517.
 - 51) Heerfordt CK, Eklöf J, Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Biering-Sørensen T, Harboe ZB, et al. Inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease and risk of acquiring *Streptococcus pneumoniae* infection. A Multiregional Epidemiological Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:373–84.
 - 52) Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029–36.
 - 53) Vogelmeier CF, Worth H, Buhl R, Criée CP, Gückel E, Kardos P. Impact of switching from triple therapy to dual bronchodilation in COPD: the DACCORD ‘real world’ study. *Respir Res* 2022;23:109.
 - 54) Celli BR, Singh D, Vogelmeier C, Agustí A. New perspectives on chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17: 2127–36.
 - 55) Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med* 2022;10:512–24.

The Clinical Impact of COPD Exacerbations and Countermeasures from the Perspective of the Clinic

Tadashi Kamei¹⁾ and Naoya Nishina²⁾

¹⁾*Kamei Internal Medicine and Respiratory Clinic*

²⁾*AstraZeneca K. K.*

Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are linked to a substantial mortality rate and a significant economic burden. Addressing the prevention and reduction of exacerbations presents a challenge on a societal scale. To manage COPD exacerbations, it is crucial to comprehend the disease’s trajectory at the time of diagnosis and preceding the medical consultation. In addition to recognizing the deterioration of respiratory symptoms that occurred prior to the diagnosis of COPD, it is imperative to understand that smoking and increased sputum production augment the susceptibility to COPD exacerbations. Additionally, the coexistence of cardiovascular disease increases the frequency of exacerbations, and escalates the risks of acute myocardial infarction and mortality. Consequently, it is crucial to closely monitor any cardiovascular events that occur after COPD exacerbations. Moreover, complications arising from gas-

oesophageal reflux disease, upper respiratory disease, and diabetes have been shown to increase the frequency of COPD exacerbations. Considering the significance of managing extrapulmonary conditions in patients with COPD, clinics that are easily accessible to patients and provide comprehensive care for non-pulmonary conditions could prove valuable for managing exacerbations. Furthermore, a patient-centric approach provided by the physicians in the clinic may enable effective control of exacerbations through customized evaluation and repeated administration of appropriate therapies, such as inhaled corticosteroids and bronchodilators.

<2023年7月6日 受稿>