

## Topics 4

## JRS 病態評価法の変遷

小川 浩正<sup>a,b</sup>

要旨：慢性閉塞性肺疾患（COPD）管理において、病態評価は治療方針決定に重要である。日本呼吸器学会（JRS）ガイドラインにおける病態評価法は、第1版～第4版の約14年間に、大きく変化した。第1版では、%FEV1のみによる病態評価であったが、第2版では呼吸不全の有無が加わり、第3版に至っては、%FEV1のみでは重症度を評価できないとされ、呼吸困難度、運動能力、増悪などを加味して、病態評価をすることとなる。そして、昨年発刊された第4版では、第3版で取り入れた項目に加えて、新たに身体活動性が組み込まれ、ほかに高分解能CTにおける病型分類や全身併存症や肺合併症の有無も加えられた。

キーワード：COPD，病態評価，日本呼吸器学会ガイドライン，  
身体活動性

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)，  
Pathophysiological assessment, The COPD guidelines  
by the Japanese Respiratory Society, Physical activity

連絡先：小川 浩正

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

<sup>a</sup> 東北大学環境・安全推進センター

<sup>b</sup> 東北大学大学院医学系研究科産業医学分野

(E-mail: ogawa-hiro@m.tohoku.ac.jp)

## はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 管理において、病態評価は、治療方針構築のためにも必要である。日本呼吸器学会 (JRS) では、昨年、『COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン』が改訂され、第4版が発刊された。第1版が発刊されたのが、1999年であり、14年という月日の間に、COPD研究は進歩し、COPD病態評価もそれにあわせ、変化してきた。本稿では、ガイドラインを通して、病態評価法の変遷について概説する。

## 第1版での病態評価<sup>1)</sup>

第1版での病態評価では、気流制限の程度とガス交換障害の程度が中心である (図1)。

### 1. 病期分類

第1版においては、1秒量 (FEV1)・1秒率 (FEV1%) による病期分類 (図2) と動脈血ガス酸素分圧による病期分類が併記されている。これは、閉塞性換気障害の程度とガス交換障害の程度の間には強い相関がないためとしている。当時、FEV1を用いた病期分類は、1期：軽症～中等症 ( $50\% \leq \text{FEV1} \% \text{ predicted}$ )、2期：重症 ( $35\% \leq \text{FEV1} < 50\% \text{ predicted}$ )、3期：最重症 ( $\text{FEV1} < 35\% \text{ predicted}$ ) と定められ、閉塞性換気障害の程度を表す指標とともに、重症度分類の指標とされた。それは、1秒量 (FEV1) が予後因子としても重要であることが報告されていたことによる。動脈血ガス分析による、低酸素血症の程度による分類も記載されている。臨床安定期の安静臥位採血で室内気吸入時  $\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ Torr}$  を慢性呼吸不全、 $\text{PaO}_2 60 \sim 70 \text{ Torr}$  の場合を準呼吸不全とした。

### 2. 予後に影響する因子

予後に影響する因子として、年齢、性差、高二酸化炭素血症、混合静脈血酸素分圧、気道過敏性、呼吸困難度、喫煙継続の有無、肺高血圧あるいは肺性心、栄養状態をあげている。

## 第2版での病態評価<sup>2)</sup>

第2版での病態評価では、気流制限の重症度が重要で、

それに呼吸不全の有無を把握することが必須とされた。そして、特殊病態、臨床病型の評価のための補助検査、合併症・他疾患の鑑別のための追加検査がある (図1)。

### 1. 必須検査

第2版では、%FEV1から病期分類を、0期：リスク群、I期： $\% \text{FEV1} \geq 80\% \text{ predicted}$ 、II期： $50\% \leq \% \text{FEV1} < 80\% \text{ predicted}$ 、III期： $30\% \leq \% \text{FEV1} < 50\% \text{ predicted}$ 、IV期： $\% \text{FEV1} < 30\% \text{ predicted}$  あるいは  $\% \text{FEV1} < 50\% \text{ predicted}$  で慢性呼吸不全あるいは右心不全合併と定めた (図2)。第1版と同様、%FEV1が重症度を反映するものとし、I期：軽症、II期：中等症、III期：重症、IV期：最重症としていた。第2版では、0期：リスク群、I期：軽症が加えられたこと、IV期：最重症の基準に慢性呼吸不全、右心不全の存在が加えられたことが特徴である。0期は、明らかな気流閉塞がなくても慢性の咳、喀痰症状がある場合、将来COPDに移行する可能性のある群として定義された。第1版では、 $\% \text{FEV1} \geq 50\% \text{ predicted}$  を1期：軽症～中等症と定めていたが、第2版では、I期：軽症 ( $\% \text{FEV1} \geq 80\% \text{ predicted}$ )、II期：中等症 ( $50\% \leq \% \text{FEV1} < 80\% \text{ predicted}$ ) と分類した。IV期に、慢性呼吸不全あるいは右心不全合併が加えられたことは、COPDにおける呼吸不全・右心不全の有無が予後に影響すること、そして、換気障害 (FEV1, FEV1/FVCの低下) の程度とガス交換障害 (動脈血ガス酸素分圧の低下) の程度とは必ずしも高い相関がないことから、加えられている。したがって、%FEV1が50%未満のCOPD患者 [III期 (重症) 以上] に対しては、動脈血液ガス検査が推奨された。血液ガスのスクリーニングには、パルスオキシメーターを用いた経皮酸素飽和度  $\text{SpO}_2$  が簡便かつ有用とされ、 $\text{SpO}_2 < 92\%$  あるいは肺胞低換気が疑われる場合には、動脈血ガス検査を測定する必要があるとされた。また、右心不全の評価として、胸部単純X線写真、心電図、心エコー検査が必要とされた。

体動時の呼吸困難の原因として、動的過膨張の結果、呼吸終末肺気量 (end expiratory lung volume : EELV) が増加、最大吸気量 (inspiratory capacity : IC) が減少することであると記載されたのが、第2版である。呼吸困難の程度を評価する方法として、6段階のBritish Medical Research Council (MRC) 質問票の使用が推奨された (図3)。

### 2. 補助検査

複雑な病態を呈しスパイロメトリーのみからは信頼に

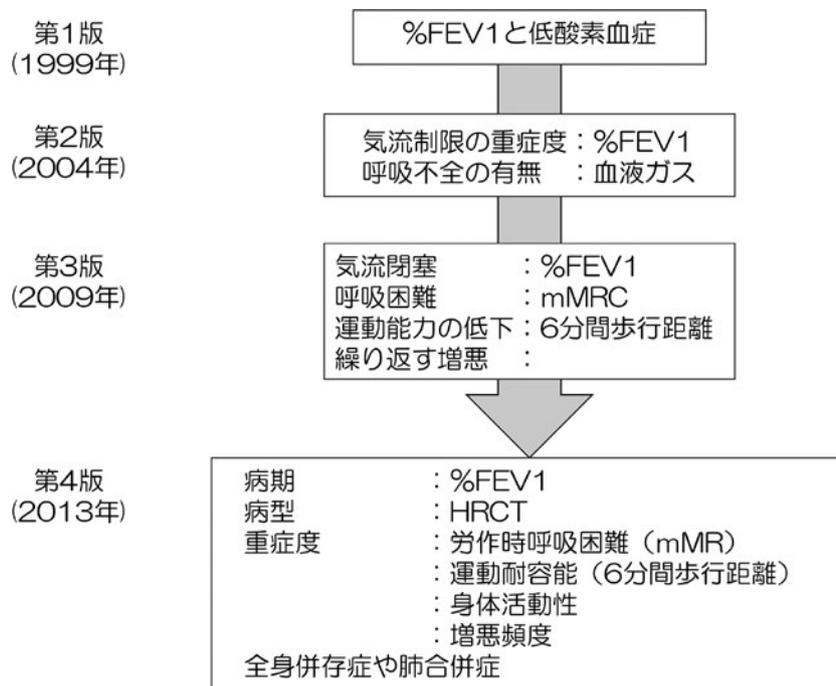


図1 病態評価法の変遷.

足る診断が得られない症例，ならびに COPD の臨床病態の評価のためには，他の呼吸機能ならびに画像診断を施行するとして，補助的呼吸機能検査として，フローボリューム曲線（パターンによる閉塞性換気障害診断），肺気量分画 [気流制限と肺弾性収縮の低下による機能的残気量 (FRC) および残気量 (RV) 増加，残気率 (RV/TLC) 増加は，肺過膨張を示している]，1 回呼吸法一酸化炭素肺拡散能力 [DLCO (肺実質破壊・気腫化の程度と相関し，気腫優位型の COPD の評価ならびに慢性喘息の鑑別)] が有用であるとした。

COPD の病態修飾因子として，呼吸筋不全をあげている。長期にわたる呼吸筋への負荷，栄養障害，ステロイドの使用が，呼吸筋機能を二次的に障害し，気流制限の程度からは説明困難な息切れや肺泡低換気がみられる場合は，呼吸筋検査を考慮するとしている。その際，最大吸気/呼気口腔内圧 (P<sub>I</sub>max・P<sub>E</sub>max) の低下が診断的意義を有する。

気流制限の程度が軽度であるにもかかわらず著明な低酸素血症，右心不全，多血症を認める場合には睡眠時の SpO<sub>2</sub> モニターを考慮する。

気流制限の程度から予測される以上の息切れ，低酸素血症を認める患者には，運動負荷試験を考慮する。6 分間歩行試験を推奨している。6 分間歩行試験は，患者の日常生活の労作とそれによる呼吸困難との関係の評価するものであり，再現性も高い。本格的な運動負荷試験 (トレッドミルやエルゴメーターによる運動負荷試験) は，呼吸リハビリテーションを施行すべき COPD 患者の選択，その効果を判定する場合に施行する。

呼吸機能検査による診断に十分な信頼性がない場合，呼吸機能検査の結果が矛盾する場合，あるいは COPD の臨床病型の評価のためには高分解能 CT (HRCT) 検査を考慮する。COPD の亜型は「気腫病変優位型」「気道病変優位型」という形で CT を用いた分類がなされた。気腫性病変の評価方法としては，Goddard の方法が代表的である。2 次元的な半定量的評価法で，LAA の占める面積を視覚的に 25%，50%，75%，100% に分けてスコア化する方法である。

### 3. 追加検査

追加検査は，合併症の有無，そして，他疾患の鑑別のために行われる。

第1版 (1999年)	1期	軽症～中等症	$50\% \leq \%FEV1.0$
	2期	重症	$35\% \leq \%FEV1.0 < 50\%$
	3期	最重症	$\%FEV1.0 < 35\%$

第2版 (2004年)	病期		特徴
	0期	リスク群	スパイロメトリーは正常 慢性症状(咳嗽、喀痰)
	I期	軽症	$FEV1/FVC < 70\%$ $\%FEV1 \geq 80\%$ 慢性症状(咳嗽、喀痰)の有無を問わない
	II期	中等症	$FEV1/FVC < 70\%$ $50\% \leq \%FEV1 < 80\%$ 慢性症状(咳嗽、喀痰)の有無を問わない
	III期	重症	$FEV1/FVC < 70\%$ $30\% \leq \%FEV1 < 50\%$ 慢性症状(咳嗽、喀痰)の有無を問わない
IV期	最重症	$FEV1/FVC < 70\%$ $\%FEV1 < 30\%$ あるいは $\%FEV1 < 50\%$ で慢性呼吸不全あるいは右心不全合併	

第3版 (2009年)	病期		特徴
	I期	軽度の気流閉塞	$FEV1/FVC < 70\%$ $\%FEV1 \geq 80\%$
	II期	中等度の気流閉塞	$FEV1/FVC < 70\%$ $50\% \leq \%FEV1 < 80\%$
	III期	高度の気流閉塞	$FEV1/FVC < 70\%$ $30\% \leq \%FEV1 < 50\%$
	IV期	きわめて高度の気流閉塞	$FEV1/FVC < 70\%$ $\%FEV1 < 30\%$ あるいは $\%FEV1 < 50\%$ かつ慢性呼吸不全合併

第4版 (2013年)	病期		定義
	I期	軽度の気流閉塞	$\%FEV1 \geq 80\%$
	II期	中等度の気流閉塞	$50\% \leq \%FEV1 < 80\%$
	III期	高度の気流閉塞	$30\% \leq \%FEV1 < 50\%$
	IV期	きわめて高度の気流閉塞	$\%FEV1 < 30\%$

図2 病期分類の変遷.

肺癌発症率が高いことから、血痰を訴える COPD 患者には、肺癌の合併を除外する目的で喀痰細胞診、血液腫瘍マーカーに加え、胸部画像検査を施行すべきである。

他の閉塞性換気障害の鑑別のために、検査が示されている。COPD との鑑別に苦慮するのは可逆性の少ない慢性喘息であり、肺拡散能、ピークフロー、気道過敏性試験が必要となる。ほかに、閉塞性細気管支炎、気管支拡張症、肺嚢胞などがあげられている。

### 第3版での病態評価<sup>3)</sup>

第3版では、気流閉塞とともに、呼吸困難、運動能力の低下、繰り返す増悪も加味した病態評価が提唱された(図1)。

#### 1. 病期分類

第3版での病期分類(図2)においても、 $\%FEV1$ を用いているものの、第2版から第3版への改訂で、病期分類から、軽症、中等症、重症、最重症という重症度表記が除かれた。これは、 $\%FEV1$ による病期分類は、基

本的に気流閉塞の程度で分類し、必ずしも COPD の重症度を反映せず、予後も予測できないことが明らかとなったからである。

そのほかに、第3版での病期分類では、第2版で定められていた「0期：リスク群」が除かれた。第2版では、明らかな気流閉塞がなくても慢性の咳、喀痰症状がある場合には「0期：リスク群」として将来 COPD に移行する可能性のある群と定義していたが、この有症状群が将来 COPD に移行するという明確なエビデンスがないこと、また、COPD の病期分類の中で0期としたために、しばしばこのリスク群を含めて COPD として報告されるという問題が生じ、0期は第3版で除かれた。また、第IV期から、右心不全合併の表現が除かれた。これは、右心不全が慢性呼吸不全に伴うことがほとんどであることからである。第IV期においては、 $\%FEV1 < 30\%$ または、 $\%FEV1 < 50\%$ かつ慢性呼吸不全のみとなった。COPD における呼吸不全の有無は予後にも影響し、そのガス交換障害(動脈血ガス酸素分圧の低下)と換気障害( $FEV1$ ,  $FEV1/FVC$ の低下)の程度とは必ずしも高い相関がないため、病期分類に慢性呼吸不全の基準が加え

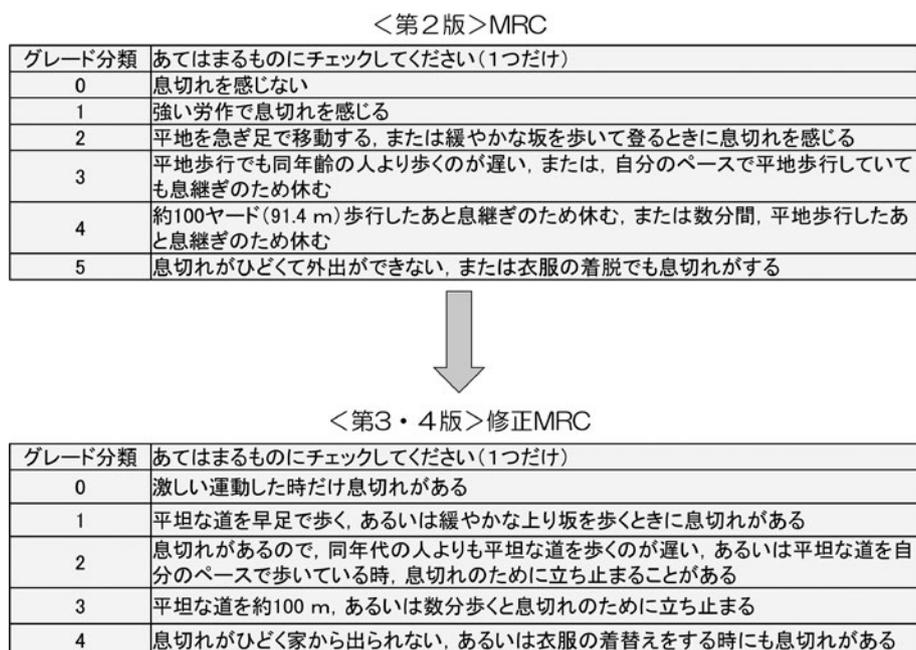


図3 呼吸困難（息切れ）を評価する MRC 質問票。

られている。

## 2. 病型分類

慢性の咳・痰などの症状、β2 刺激薬や抗コリン薬による気道可逆性、増悪の頻度などによる臨床症状からみた病型分類も重要とされた。

第3版では、気腫性病変と末梢気道病変の関与の程度から、気腫型 COPD あるいは非気腫型 COPD という病型があることが記載された。

## 3. 重症度評価

COPD の予後には、体動時の呼吸困難の程度、6分間歩行試験で評価する運動耐容能、体重減少や body mass index (BMI) などで評価される栄養状態などが、気流閉塞 (%FEV1) とは独立して影響することが明らかとされた。

体動時の呼吸困難の程度を知る簡便な方法として、MRC の質問票があげられている (図3)。この質問票は、健康状態を評価する他の指標との相関性に優れており、将来の死亡の危険性を予測できるものである。第2版では、6段階の MRC 質問票が使用されていたが、第3版では、5段階のもの (修正 MRC) に変わった。

運動耐容能は、簡便な6分間歩行試験を行い、6分間に歩ける最長距離 (6分間歩行距離) で評価する。

栄養状態は、体重測定を行い、%標準体重 (% ideal body weight : %IBW) や BMI を指標として用いる。%IBW < 90% の場合、栄養障害の存在が考えられる。%IBW や BMI は、%FEV1、残気率 (RV/TLC)、%肺拡散能 (%DLCO) などの肺機能と有意に相関している。体重減少のある患者では、呼吸不全への進行や死亡のリスクが高い。

これらの因子を加味して予後をよりよく反映する重症度分類の例として、BODE index が知られている。これは、B : BMI、O : airflow obstruction、D : dyspnea index、E : exercise performance の4因子を点数化して分類する方法である。

増悪は、気流閉塞の進行や死亡率の増加原因となることから、その予防が重要とされ、増悪頻度を把握することは重要である。増悪は、呼吸困難、咳、喀痰などの症状が日常の生理的変動を超えて急激に悪化し、安定期の治療内容の変更を要する状態として定義されている。

#### 4. 全身併存症

全身併存症の有無が、COPD 治療・管理の観点から、重要であるとされた。全身併存症および肺合併症は、疾患の重症度や quality of life (QOL)、生命予後に影響を及ぼすことから、全身併存症の予防と治療が必要とされた。全身併存症には、骨粗鬆症、心・血管疾患、消化管疾患、抑うつなどがあり、肺合併症には、肺高血圧症、肺炎、気胸、肺癌などがある。

## 第 4 版での病態評価<sup>4)</sup>

COPD の病期や病型、重症度、全身併存症や肺合併症を総合的に評価するとされている (図 1)。

### 1. 病期分類

第 4 版の病期分類 (図 2) は、第 3 版同様、気流閉塞の程度による分類である。第 3 版においても、気流閉塞の程度が重症度を反映しない、という点から、第 2 版まで定められていた軽症、中等症、重症、最重症の表記が除かれている。しかしながら、第 3 版病期分類第 IV 期には、慢性呼吸不全の表記が残っており、必ずしも気流閉塞の程度による分類とはいえなかった。しかし、第 4 版からは慢性呼吸不全の表記も除かれ、%FEV1 のみによる分類となった。

### 2. 病型分類

病型分類は CT 所見により行われる。第 2 版では、COPD の亜型は「気腫病変優位型」「気道病変優位型」という形で CT を用いた分類がなされた。第 3 版では、大部分の COPD において気道病変が存在することから、「気腫型」「非気腫型」という分類に改められ、第 4 版もそれを継承している。しかし、第 3 版では、その自然歴が異なるか、治療・管理の方針に影響を与えるか、などは十分検討されていないとされていたが、第 3 版から第 4 版の間に種々の報告がなされた。肺気腫の程度を表す LAA% は体重や FEV1.0 を凌駕する生命予後因子であること、肺気腫の存在自体が COPD の予後を左右する体重減少・骨粗鬆症などの併存症と重要な関連性をもつことが明らかにされてきたこと、増悪を契機として肺気腫が進行する可能性が示唆されていることなど、肺気腫の存在自体が COPD のさまざまな臨床像に関係していることが明らかにされてきているからである。

気腫性病変の評価方法としては、Goddard の方法が代表的である。2 次元的な半定量的評価法で、LAA の

占める面積を視覚的に 25%、50%、75%、100% に分けてスコア化する方法である。半定量的評価補法では、異なる観察者間の評価のばらつきが問題となる。このような観察者の評価のばらつきの問題を解決するために、ソフトウェアを用いた自動計測による定量化が用いられてきている。

### 3. 重症度分類

重症度分類としては、%FEV1 とともに、労作時呼吸困難の症状や運動耐容能、身体活動性、増悪頻度などから総合的に判断されるものとされている。

COPD の進行例では、全肺気量に比較して、残気量や機能的残気量の増加が相対的に大きく、肺活量の減少がみられる。肺活量の分画では、特に、最大吸気量 (IC) の減少が臨床上有用である。労作時は、動的過膨張による EELV の一過性上昇により、IC の一過性の減少をもたらす。それが、運動時の呼吸困難や運動制限の原因となる。この IC 減少と相関するのが、体動時の呼吸困難の程度および運動耐容能である。呼吸困難の程度の評価には、簡便な方法として、第 3 版同様、修正 MRC 質問票をあげている (図 3)。運動耐容能は、6 分間歩行試験による 6 分間歩行距離を指標とする。歩行試験としては、ほかにシャトルウォーキング試験がある。漸増式負荷法を基本として、歩行距離を運動耐容能の指標とし、最長歩行距離または運動時間を運動能力の指標とする。運動耐容能の低下は、QOL を悪化させ、生命予後とも関連する。第 4 版から、運動耐容能から身体活動性への概念の転換が行われている。それは、運動耐容能の評価よりも、身体活動性のほうが予後への関連性が高いことが報告されていることに基づく。身体活動性のモニタリングには、加速度計などを搭載した機器を用いる。

第 4 版では増悪を、息切れの増加、咳や喀痰の増加、胸部不快感・違和感の出現あるいは増強などを認め、安定期の治療の変更あるいは追加が必要となる状態と定義している。増悪は、患者の QOL や呼吸機能を低下させ、生命予後を悪化させる。したがって、増悪を把握することが重要であるが、約半数は患者あるいは医師が認識していない増悪 (unreported exacerbation) である。患者あるいは医師が認識している増悪と比べ、息切れ、喀痰量、痰の色調変化などの症状が同時に複数出現することが少なく、持続期間も比較的短いため増悪と診断されにくい。しかし、COPD の病期が進行しているほど増悪の頻度が高く、また、病期にかかわらず、増悪出現のリスクとして前年度の増悪の経験があげられる。

#### 4. 全身併存症や肺合併症

全身併存症および肺合併症は、疾患の重症度やQOL、生命予後に影響を及ぼすことから、その予防と治療が必要であるので、定期的な検査が望まれる。全身合併症には、心・血管疾患（虚血心疾患、高血圧症、心不全、心房細動など）、骨粗鬆症、消化器疾患、抑うつなどがある。肺合併症には、肺高血圧症、肺炎、気胸、肺癌などとともに、喘息とCOPDの病態を合併したオーバーラップ症候群、気腫合併肺線維症があげられている。オーバーラップ症候群は、喘息のコンポーネント（アトピー素因、発作的な呼吸困難、大きな気道可逆性）とCOPDのコンポーネント（喫煙歴、労作時の呼吸困難、不可逆的な気流閉塞）を合併しているもので、喘息のないCOPDに比べQOLが悪く、増悪が高頻度で死亡率が高いこと、呼吸機能の低下速度も速いことから、臨床的に重要な病態である。気腫合併肺線維症は、CTにて上肺野の気腫と下肺野の線維化を認めることを特徴とする臨床症候群である。気腫とともに線維化があるために気流閉塞がマスクされ、スパイロメトリーの異常が比較的軽度にとどまり、初期の診断が遅れることがある。しかし、COPDもしくは間質性肺炎単独に比べ、肺癌合併が高頻度でみられるので注意が必要である。肺拡散能の低下が大きいことが特徴である。

## おわりに

1999年の第1版から昨年発刊の第4版までの14年間に、

病態評価法は、大きく変化した。第1版では、気流閉塞の程度を示す%FEV1のみで、病期分類とともに重症度分類が行われたものが、%FEV1のみでは予後を反映しないとされ、呼吸困難度、運動耐容能、身体活動性、増悪頻度、気腫化などさまざまな因子が病態評価に加えられてきている。COPDが単一コンポーネントの疾患ではなく、マルチコンポーネントの疾患であることを示しているのであろう。今後もCOPD研究が進むにつれ、新たな、そして、的確な病態評価法が出てくることであろう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

#### 引用文献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン. 1999.
- 2) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第2版作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第2版. 2004.
- 3) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第3版. 2009.
- 4) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第4版作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第4版. 2013.

#### Abstract

##### Progress in pathophysiological assessment of COPD

Hiromasa Ogawa<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Center for Environmental Conservation and Research Safety, Tohoku University

<sup>b</sup>Department of Occupational Health, Tohoku University Graduate School of Medicine

Pathophysiological assessment is important for the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The assessment method has changed over the 14 years during which the first to the fourth editions of COPD guidelines were published by the Japanese Respiratory Society. In the first edition, only %FEV1 was an index for the pathological assessment, and in the second edition, the presence or absence of respiratory failure was added. In the third edition, because %FEV1 has not been shown to assess COPD severity fully, dyspnea, exercise capacity, and exacerbation frequency were added for the pathophysiological assessment. The fourth edition was published last year, and in this new edition physical activities are applied for the pathophysiological assessment with the items that have been provided in the third edition. Also added are the disease types by HRCT, general comorbidity, and pulmonary complications.