

Topics 5

併存症・合併症の
インパクトとその対策

室 繁郎

要旨：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者は比較的高齢で、大多数が喫煙経験者であり、呼吸器合併症および全身併存症の頻度が高い。また、非COPD喫煙高齢者よりも合併症・併存症の頻度が高いことも知られており、その機序として全身炎症などが想定されている。これらがCOPDの自然歴や予後に影響を与えると知られており、COPDは、全身性疾患としてとらえ、管理する必要がある。近年の大規模臨床研究から、COPDの併存症の種類と頻度、およびそれらがCOPDの経過に与える影響が明らかになりつつある。COPD診療においては、併存する疾患に対する包括的な診療アプローチが必要であろう。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患、併存症、合併症、予後

Chronic obstructive pulmonary disease, Comorbidity,
Complication, Prognosis

連絡先：室 繁郎

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科

(E-mail: smuro@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

併存症と合併症

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) には、さまざまな他疾患が合併する頻度の高いことが知られている。日本のガイドライン第4版では「肺合併症」と「全身併存症」という用語で、COPD以外の疾患が肺に存在した場合に合併症、肺以外の臓器にあった場合に併存症と表現している¹⁾。The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) のドキュメントでは comorbidity の項目に肺癌、気管支拡張症、呼吸器感染症の項目があり、肺・肺外臓器であることに区別はない。一般的に、合併症に対応する英語は complication であるが、GOLD では治療に関連する合併症 (肺癌を合併した COPD 患者の術後合併症や、人工呼吸管理を受けた患者の肺炎など) を complication と記載しており、日本のガイドラインとは若干ニュアンスが異なるようである²⁾。European Respiratory Journal の2006年の総説では、comorbidity の定義を、①COPDに直接関連があるかないか問わず、COPDに加えて1つ以上の異なった障害 (または疾患) であり、②COPDの自然経過の範疇 (たとえば COPD 増悪の結果生じる呼吸器感染症) に入らない COPD 以外の障害ないしは疾患、としており、虚血性心臓病、癌と骨粗鬆症などを代表的な疾患としてあげている³⁾。extra-pulmonary complication と表記する場合もあり、用語の使い方はまちまちであり、今後の統一が望まれる。本稿では、呼吸器合併症で気管支喘息・肺線維症などは overlap syndrome, combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) として独立した entity ととらえられつつある現状をふまえ、全身併存症 (肺癌を含む) に焦点を当てて記述したい。

合併症・併存症の頻度： 一般人口との比較

COPD は、呼吸器合併症・全身併存症の頻度が高い。たとえば、2型糖尿病の発症リスクは、気管支喘息に比べて高く⁴⁾、COPD 特有の全身炎症が関与しているのではないかと推察されている⁵⁾。COPD 患者に併存症・合併症が多いことの大きな理由として、多くが喫煙経験のある高齢者であることがあげられる。一般人口と COPD 患者の併存症を調査した最近のデータでは、45歳以上

の14,828例調査 (National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES1999-2008) で COPD 患者は995人であり、非 COPD 患者と併存率で有意差のあった疾患として、うっ血性心不全、冠動脈疾患、高血圧、脂質異常症、脳血管障害、骨粗鬆症、関節炎、悪性腫瘍、うつ、不安 (anxiety) が報告されている⁶⁾。なかでも頻度の高いものとして、高血圧は60.4%、関節炎54.6%、脂質異常症は47.6%の COPD 患者に併存する。

COPD は喫煙とは独立した 合併症・併存症のリスクか

近年は、COPD では健常喫煙者に比して全身炎症が強いことが注目され⁷⁾、COPD 自体 (喫煙感受性と換言できるかもしれない) が喫煙・年齢とは独立した因子として併存症・合併症と関連していると考えられるようになった。しかし、この点を評価した報告は多くない。COPD と喘息を含む報告ではあるが、2001年にオランダから報告された論文では、40歳以上の固定制の気流閉塞を示す被験者には locomotive diseases, 不眠、副鼻腔炎、偏頭痛、鬱、胃十二指腸潰瘍、癌のリスクが、気流閉塞を示さないコントロール群に比べて高く、この傾向は喫煙によって上昇すると報告されている⁸⁾。本検討では、COPD と喘息が区別されていないこと、コントロール群の喫煙歴のデータがないなど不備もあるが、気流閉塞 (あるいはその背景因子: おそらくは遺伝的素因) が併存症のリスクを上昇させるということを示した点で重要である。いくつかの疾患では、喫煙と独立して COPD ないしは気流閉塞が肺外病変と関連していることを報告している。

肺癌はそのなかでも最も多くの報告があり、非 COPD 喫煙者と比較して、COPD 患者の肺癌合併頻度は2~5倍に増加する^{9)~11)}。Iwamoto らは、頸部動脈エコーによる内膜中膜複合体厚とアテローム性プラークで subclinical な動脈硬化を評価し、喫煙中年男性では、動脈硬化は気流閉塞がない場合はコントロール群と差がないが、気流閉塞が軽度でもすでに始まっていることを示した¹²⁾。さらに多変量解析では、内膜中膜複合体厚と気流閉塞、プラークと CRP は喫煙歴、body mass index (BMI)、平均血圧、心拍数、血糖、LDL コレステロールと独立して関連したと報告している。また Ohara らは、COPD 患者においては、CT で評価した肺気腫病変の程度が骨

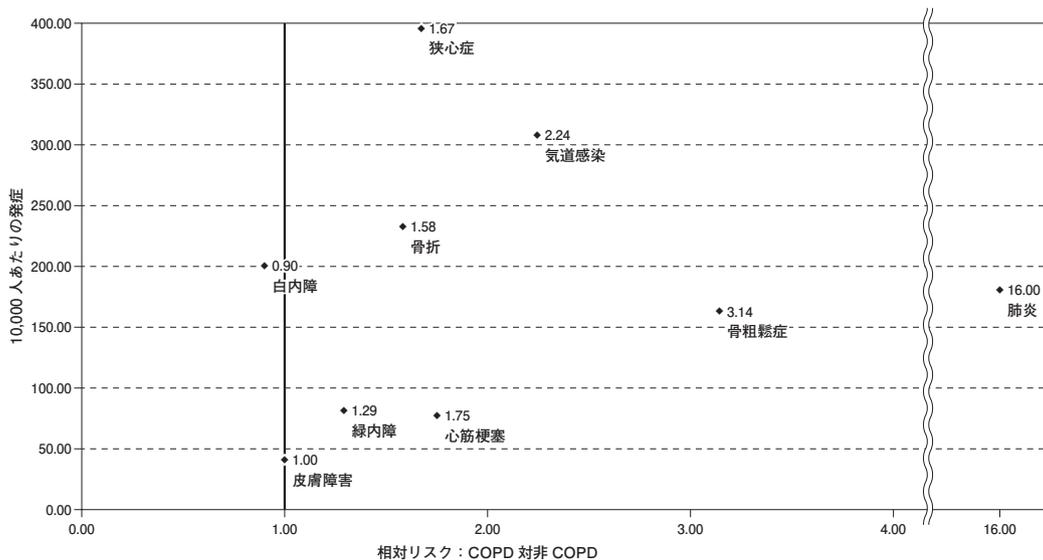


図1 プライマリ・ケア外来で新規に喘息・COPDと診断された患者の併存症。COPDでの、10,000の医療イベントあたりのそれぞれのイベントの頻度を非COPD患者と比較した相対リスク比。(Sorianoら¹⁴⁾より改変)

密度と相関し、その関連は喫煙歴や年齢、呼吸機能とは独立であったと報告している¹³⁾。

これらの報告は、喫煙とは独立してCOPDを発症することが、ある種の併存症のリスクを上昇させることを示唆している。このことが、多数ある併存症のなかでどの疾患にあてはまるのか、今後の疫学調査が望まれる。

COPDに頻度の多い併存症・合併症

プライマリ・ケアを受診した2,699人のCOPD患者を対象とした英国のコホートでは、COPDで頻度の多い医療イベントは、狭心症、呼吸器感染症、骨折、白内障、肺炎、骨粗鬆症、緑内障、心筋梗塞などであった¹⁴⁾。そのなかで、肺炎は非COPD群に比べて16倍の頻度であり、骨粗鬆症は3.14倍、呼吸器感染症が2.24倍、心筋梗塞が1.75倍、狭心症が1.67倍、骨折が1.58倍、緑内障が1.29倍であった(図1)。白内障は頻度は高いが、非COPD群と同等の頻度であった。

米国のNational Hospital Discharge Survey (NHDS)から抽出したCOPD患者の退院データ474万件をもとに併存疾患の罹患率と死亡率について検討したHolguinらの研究によれば、COPD患者群では非COPD群に比べて肺炎、高血圧症、心不全、換気不全、肺悪性腫瘍といった疾患による死亡率が高いことが報告されるなど、肺合併症や全身併存疾患による死亡リスクの高さが浮き彫りとなっている¹⁵⁾。近年は、COPDの全身併存疾患と死亡リスクとの関連がさまざまに検討され、併存疾患の存在が生命予後の予測因子となりうることを示されてきている。

これまでの報告から、COPDの死亡原因として、呼吸不全、心血管疾患、肺癌が最も頻度が高いことがわかっている。COPD患者5,887例を14.5年間追跡したLung Health Studyコホートの結果では、肺癌による死亡が33%と最も高く、次いで心血管疾患による死亡が22%、呼吸器疾患による死亡が7.8%であった¹⁶⁾。スペインと米国で行われているBODE研究では、%FEV₁が50%以下の重症COPD患者625例を対象に平均2.3年間観察し、呼吸不全による死亡が61%と最も高く、心筋梗塞

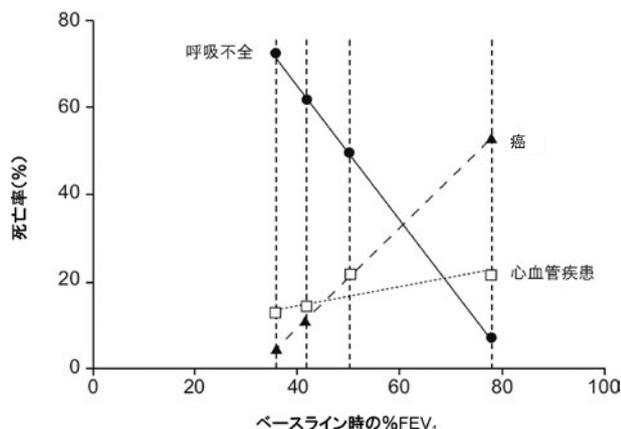


図2 ベースライン時における%FEV₁と呼吸不全、心血管疾患、癌による死亡率との関連。
(Sinら³⁾より改変)

が14%、肺癌が12%と報告されている¹⁷⁾。当院京都大学医学部附属病院呼吸器内科での観察研究では、観察開始時点での平均年齢が68.7歳の251例を平均8年間観察した結果、肺炎・COPD増悪による呼吸不全死など、COPDに起因すると考えられる原疾患関連死が40例(50.6%)と過半数を占めている一方で、残りの半数近くは原疾患以外の死因で死亡しており、肺癌13例(16.5%)、心血管死5例(6.3%)、肺癌以外の悪性腫瘍3例(3.8%)、その他18例(22.8%)であった¹⁸⁾。いずれの報告においても、肺癌が死因として注目されるが、喫煙自体が悪性腫瘍のリスク要因であるとともに、COPD発症者においては、非COPD発症喫煙者に比して悪性腫瘍発症リスクが増大することが知られており、COPD診療においては常に悪性腫瘍の合併に留意することが必要であろう。

しかしながら、死亡原因はコホート研究を行った社会的背景、年齢などに影響されると考えられる。いくつかのコホート研究のデータをもとに併存疾患と死亡リスクとの関連について、COPDの重症度を加味して解析すると、COPDの重症度が軽症・中等症の段階では心血管疾患や悪性腫瘍による死亡が多く、COPDの重症度が高まるにつれて呼吸不全による死亡リスクが高まることがみてとれる(図2)¹⁹⁾。軽症であるうちは、呼吸不全で死亡する以前に他疾患で死亡するリスクを考慮する必要があり、そのなかでも悪性腫瘍の発生に留意する必要があることがわかる。

前述のBODEコホートから、COPDの併存疾患が患

者の生命予後に及ぼす影響について系統的に検証し、その大きさを定量的に解析した興味深い研究結果をDivoらが報告している²⁰⁾。この報告では、米国およびスペインのCOPD患者1,664例を中央値51ヶ月の追跡期間にて観察し、Cox比例ハザードモデル解析により死亡リスクを有意に高めうる12の併存疾患を見いだした。図3はそれらの解析結果に基づいて、放射状のバブルチャートによりプロットしたもので、各併存疾患を示す円の大きさは有病率の大きさを表し、中心に位置する、死亡を意味している星印からの距離はハザード比の逆数、すなわち星印に近いほどハザード比が高くなることを意味している。また、星印の同心円となる破線はハザード比が1未満の有意水準を表し、破線の内側にあると有意に死亡リスクを高めることを表す。死亡リスクを有意に高めうる12の併存疾患のうち、冠動脈疾患および肺癌はこれまでの研究からよく知られていたが、食道癌や膵臓癌などの他の悪性腫瘍との関連性はこれまであまり知られておらず、また間質性肺線維症、消化性潰瘍疾患、肝硬変、心房細動・心房粗動も死亡リスクを上昇させる疾患として指摘されるようになった。消化性潰瘍・胃食道逆流症(GERD)は頻度の高い併存症であり、とくにGERDは増悪リスクを上昇させる可能性があるとして注目されてきたが²¹⁾²²⁾、少なくともBODEコホートの集団においては、死亡原因としては消化性潰瘍に、より留意する必要があるようである。同時に本報告では、各併存疾患のハザード比に基づいて併存疾患のリスクを予測することのできる指標としてCOTE index(COPD specific co-morbidity tests)を提唱している。ハザード比に応じて各併存疾患のスコアが1~6ポイント割り振られており、COTE indexスコアが1ポイント増加したときのハザード比は1.14(95% CI: 1.10~1.16)で、COTE indexスコアの上昇はCOPD関連の死亡または非COPD関連の死亡リスクを有意に高める。COTE indexの死亡予見性をROC曲線により評価した結果では、既報のBODE indexにCOTE indexを加味した評価はAUCが0.79となり、COPDの死亡予見性を見きわめるうえで有用であることが示されている。

併存症としてのCOPDが他疾患に与える影響

一方、他疾患にCOPDが合併した場合の影響を、前

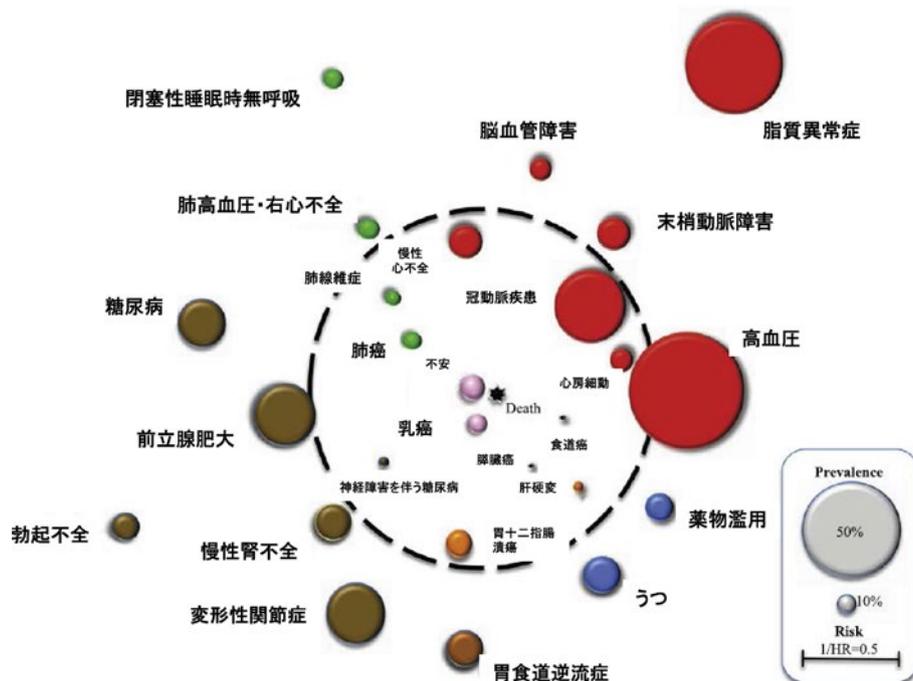


図3 COPDの生命予後に影響を及ぼす併存症「Combidome」。(Divoら²⁰より改変)

述のNHDSから抽出したCOPD患者の退院データ474万件をもとに併存疾患の罹患率と死亡率についてHolguinらが検討している¹⁵⁾。その結果によれば、肺炎、高血圧症、心不全、換気不全、肺悪性腫瘍といった疾患による死亡率は、COPD合併群では非COPD群に比べて高いことが報告された。また、カナダの検討でも、心血管疾患にCOPDが合併することで死亡率は上がることが知られており、他疾患で入院した患者においても、COPDの管理が予後に影響を与えることが示唆される²³⁾。前向き介入試験でも同様の結果が報告されており、valsartanを用いた心不全についての前向き試験でNYHA 2~4度の心不全患者5,010例を3年間観察した結果では、COPD患者はより強い症状と不良な予後を呈し、それらは左心機能では説明できないこと、またCOPD合併は非心血管イベント（入院）や、非心血管死亡の強い予測因子であることが示されている²⁴⁾。また、Kiyokawらは、COPD増悪が骨密度低下を招くことを示唆しており²⁵⁾、COPDは主役ではなくても、脇役（=併存疾患）としても、他疾患の経過に強い影響を与えることは、呼吸器内科医のみならず、内科医全般が認識しておくべき

であろう。

COPD治療が他疾患に与える影響

では、COPD治療が併存症に影響を与えるのであろうか。この命題を主眼とした研究・報告は、著者の知る限り存在しない。COPD薬物治療の中心であるβ2刺激薬と抗コリン薬は、それらの心刺激作用から、心血管系イベントの上昇が懸念された。特にβ刺激薬に関しては、メタアナリシスで頻脈を招く可能性が指摘されている²⁶⁾。これは日常臨床でも比較的遭遇することの多い副作用であり、頻脈が虚血性心疾患イベントや心不全の誘因とならないように注意する必要がある。近年の大規模介入試験のサブアナリシスでは、たとえばサルメテロール/フルチカゾン配合剤で3年間の治療成績を検討したTORCH試験のサブアナリシスで、少なくともこの配合剤（長時間作用型β2刺激薬を含む配合剤）が、心血管系イベントに悪影響を与えないことが報告されている²⁷⁾。

また、チオトロピウムで4年間前向きに治療したUPLIFT研究のサブアナリシスでは、on-treatmentの解析で、チオトロピウム治療は、プラセボに比べて心臓関連死亡をむしろ低下させたとしている（ハザード比0.86（95% CI: 0.68~1.09）²⁸）。薬剤介入により、呼吸困難が軽減し、交感神経緊張が低下することが期待されるなど、機序はさまざまに想定されるが、これらの結果は臨床的実感とも矛盾がないように感じる。一方で、チオトロピウムのソフトミスト製剤が死亡リスクを上昇させるのではないかというメタアナリシスが報告されたが²⁹、2013年に発表されたTioSPIR研究では、ソフトミスト製剤とドライパウダー製剤の死亡ハザードは同様であり、現時点では両者ともに安全に使用できると考えられる³⁰。いずれにしても、これらの報告にあげられている死亡数はごく少数であり、臨床的にその差を論じてほとんど意味がないと考えられる。結論として、現在のCOPD安定期標準治療薬は、心血管系の併存症の有無にかかわらず安全に使用できると考えられるが、 β_2 刺激薬に関しては注意が必要であると考えられる。また、抗コリン薬に関しては、緑内障や前立腺肥大に伴う排尿困難、便秘など、特有の副作用があることに留意する必要がある。

併存症治療が COPD に与える影響

循環器疾患は併存症として頻度が高く、循環器疾患で治療されているCOPD患者の後ろ向き研究から、近年、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、カルシウム拮抗薬、抗血小板薬、 β 遮断薬、スタチンといった循環器系治療薬がCOPD患者に対する生命予後を改善する可能性があることが示唆されている。SøysethらはCOPDの増悪治療後に退院したCOPD患者854例におけるスタチン併用有無による死亡率の違いについて検討し、スタチンを併用しない患者に対するスタチン併用患者の死亡ハザード比は0.57（95% CI: 0.38~0.87）と、スタチンによる大幅な死亡リスク抑制効果が示されたことを報告した³¹。また、ACE阻害剤やARBがCOPD患者の予後を改善するという報告もある^{32,33}。なかでも、従来禁忌と考えられてきた β 遮断薬が、（少なくとも心血管系疾患のためにその適応のある）COPD患者の予後を改善するという報告は、臨床現場に大きな影響を与え

た^{34~36}。COPD患者5,977例を平均4.35年の追跡期間で解析した後ろ向きコホート研究においては、 β 遮断薬の使用は全体で22%の死亡を低下させ、これはCOPDの重症度によらないとされている³⁴。また、COPD患者に心臓選択性の β 遮断薬を使用しても、気流閉塞の悪化はほとんど起こらないことが近年報告され^{37,38}、 β 遮断薬の呼吸機能に対する影響を過剰に恐れる必要がないことが明らかとなった。これは、閉塞性肺疾患において、 β 遮断薬の使用法に大きな影響を与える結果である。ただし、これらコホート研究により示された死亡率の改善効果に関しては、さまざまなバイアスが影響している可能性のある長期酸素療法が必要なCOPD患者においては、 β 遮断薬は予後を悪化させるという前向き検討の報告もあり³⁹、今後の研究が待たれる。現時点では、必要な場合においても、 β_1 選択性の高い薬剤を選択し、低肺機能のCOPD患者においては十分に注意して投薬する必要があると考えられる。

おわりに

COPDは、全身性炎症の所見およびさまざまな全身併存疾患を伴うことから、肺疾患を超えて全身性疾患としてとらえられつつあり、本稿で引用した文献は、COPDの治療に加えて併存する疾患に対する包括的な評価および治療が、COPD患者の生命予後を改善するうえで重要な診療アプローチであることを改めて示唆するものといえる。現時点では、COPDと併存症は個別に評価され、おのおのの疾患が他方の治療方針に影響を与えることは少ないと考えられるが、多数の併存症が存在するCOPDにおいては、併存症おのおの、治療それぞれに対する知見が不足している。今後のコホートデータの集積と、可能であれば前向き研究の結果が待たれる。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：室 繁郎；講演料（ノバルティスファーマ、アストラゼネカ）

引用文献

- 1) 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.
- 2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. <http://www.goldcopd.org/uploads/users/>

- files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf
- 3) Sin DD, et al. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-57.
 - 4) Rana JS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27: 2478-84.
 - 5) Fabbri LM, et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204-12.
 - 6) Schnell K, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 26.
 - 7) Barnes PJ, et al. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
 - 8) van Manen JG, et al. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 287-93.
 - 9) Mayne ST, et al. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 13-20.
 - 10) Mannino DM, et al. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1475-80.
 - 11) Papi A, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 2004; 59: 679-81.
 - 12) Iwamoto H, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 35-40.
 - 13) Ohara T, et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008; 134: 1244-9.
 - 14) Soriano JB, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099-107.
 - 15) Holguin F, et al. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128: 2005-11.
 - 16) Anthonisen NR, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.
 - 17) Celli BR, 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.
 - 18) Haruna A, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010; 138: 635-40.
 - 19) Sin DD, et al. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-57.
 - 20) Divo M, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 155-61.
 - 21) Terada K, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008; 63: 951-5.
 - 22) Hurst JR, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
 - 23) Curkendall SM, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63-70.
 - 24) Staszewsky L, et al. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail* 2007; 13: 797-804.
 - 25) Kiyokawa H, et al. Impact of COPD exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT scan. *COPD* 2012; 9: 235-42.
 - 26) Salpeter SR, et al. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125: 2309-21.
 - 27) Calverley PM, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65: 719-25.
 - 28) Celli B, et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 948-55.

- 29) Dong YH, et al. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013; 68: 48-56.
- 30) Wise RA, et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369: 1491-501.
- 31) Soyseth V, et al. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 279-83.
- 32) Mancini GB, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2554-60.
- 33) Mortensen EM, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res* 2009; 10: 45.
- 34) Short PM, et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2549.
- 35) Etminan M, et al. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 48.
- 36) van Gestel YR, et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 695-700.
- 37) Salpeter SS, et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD003566.
- 38) Sirak TE, et al. Therapeutic update: nonselective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 497-502.
- 39) Ekström MP, et al. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 715-20.

Abstract

Patterns and management of comorbidities in COPD

Shigeo Muro

Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

It is well known that patients with COPD often have several comorbidities, including pulmonary and extra-pulmonary diseases. Systemic inflammation and other unknown factors might contribute to the occurrences of comorbidities. Some of these conditions are known to affect the clinical course of COPD patients, and clinicians should be aware that COPD is a systemic disease. Further investigations are necessary to enable the proper management of these comorbidities in COPD patients.