
 解 説

“循環器専門のプライマリケア医が診る COPD”はどこが違う!?

大西 勝也 *

はじめに

超高齢社会を迎えたわが国では、多くの課題への対応を迫られており、医療の問題もその1つである。高齢者の罹患率が高い疾患、QOLを損ないやすい疾患は少なくないが、慢性閉塞性肺疾患(COPD)はその代表であり、専門外の医師が診療する機会も増えていると考えられる。COPDは呼吸器専門医が診る場合は重症が多いが、非専門医が診る場合は軽症が多いと考えられる、本稿では、息切れが主訴である病態のCOPDと拡張不全の診断と治療について、循環器を専門とするプライマリケア医の立場から紹介する。

1. 「歩けること」を妨げる心不全と COPD は

高齢者の生命予後を悪化させる

循環器を専門とするプライマリケア医として、高齢患者の生命予後を改善する上で最も重要なことは、「歩けること」だと実感している。たとえば、高齢患者が何らかの原因で歩けなくなると通院しなくなり、その結果、症状は悪化してしまう。あるいは、高血圧や糖尿病であっても歩けない患者には歩行や運動療法の指導は意味をなさない。患者が歩行できる状態をつくり、維持することが治療の前提となる。

われわれ人間が活動性を維持するためには、呼吸器系、循環器系、筋代謝系の3つの要素が必要である。肺で血液中に取り込まれたO₂は心臓に送られ、心臓から全身に送り出され筋肉で代謝される。筋代謝によって産生されたCO₂は肺から排出される。運動時にはこの循環が活発に機能するた

め、呼吸器系、循環器系、筋代謝系の3つの要素のうち1つでも破綻すると、“息切れ”症状が表れ活動性が低下し、歩行できなくなってしまう。

息切れ症状が認められる疾患は多岐にわたる。このうち、高齢者で頻度の高い疾患は心不全とCOPDであり、罹患率はどちらも約10%程度とされている。心不全またはCOPDを有する高齢者は、息切れ症状のために歩行や運動を行わなくなり、筋力が低下する。その結果、歩行がいっそう困難となり、歩行する習慣がさらに減少するという悪循環に陥りやすい。息切れ症状を呈する心不全とCOPDの高齢患者は、歩行できる状態を失うリスクが高いと考えられる。

三重大学循環器内科の外来で行った調査では、70歳以上の男性の3人に1人は閉塞性換気障害、70歳以上の女性の4人に1人は左室拡張能障害を来たしていることが明らかになった(図1)¹⁾。この罹患率はプライマリケア医の立場から見ると非常に高い印象があり、一般的な循環器外来では、息切れ症状があっても心不全やCOPDが見

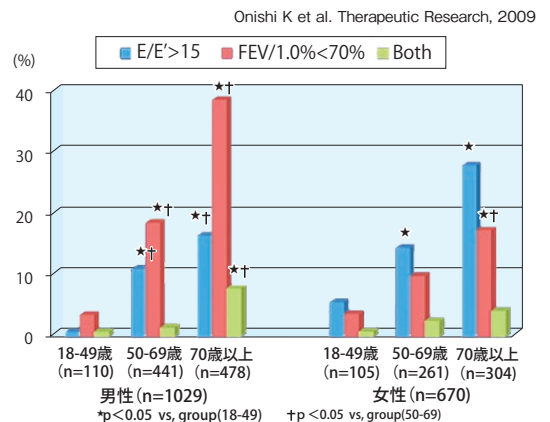


図1 閉塞性換気障害および左室拡張能障害の年代別頻度

*大西内科ハートクリニック 院長
 三重大学大学院医学研究科 循環器・腎臓内科学
 (おおにし かつや)

落とされている患者が多いと推察される。息切れのため歩行や運動を行わなくなり、息切れを患者本人が自覚していないこと、息切れは加齢のせいだと誤解していることなどが、その原因だと考えられる。そこで本講演では、息切れ症状を主訴とする拡張不全、COPD、そしてCOPD／心不全合併例の診断と治療について解説する。

2. 高齢者に多い心不全は拡張不全

心臓に血液を流入させる機能を左室拡張能、心臓から血液を送り出す機能を左室収縮能といい、拡張能が低下した病態の心不全を拡張不全という。

米国のFramingham研究では、年代別に1,000人あたりの心不全保有率、収縮不全と拡張不全の頻度が検討された。その結果、45～74歳の男性心不全患者では、左室駆出率(LVEF) <45%の収縮不全がほとんどを占めたが、75歳以上の男性心不全患者では、約40%がLVEF ≥ 45%の拡張不全であった。一方、女性心不全患者では45歳以上のどの年代でもLVEF ≥ 45%の拡張不全が50%以上を占めた(図2)²⁾。病態ごとに年齢構成を調べたところ、収縮不全群の平均年齢は67 ± 14歳で、65歳未満、65～74歳、75歳以上の患者が30～40%を占めたが、拡張不全群の平均年齢は73 ± 13歳と高齢で、75歳以上が56%を占めた。拡張不全は特に高齢の患者に多い病態だと考えられる。

2013年に米国心臓病学会(ACC)／米国心臓協会(AHA)が発表した拡張不全の定義は、①心不全の症状あるいは臨床所見を有すること、②

LVEF>40～50%で左室収縮能が保たれていること、③拡張機能障害を有することの3点を満たす病態である。通常、拡張機能障害は心エコー所見で評価するが、拡張不全患者を対象とした大規模臨床試験のサブ解析では、心エコー所見による検出率は左室肥大が54%、左房径拡大が66%、Grade 1～3の拡張機能障害が69%に止まり³⁾、心エコー所見だけでは拡張不全の診断は難しいことが示唆された。日本循環器学会の慢性心不全治療ガイドライン(2010年)では、LVEF<40～50%を満たさない場合は左室収縮能が保持された心不全、すなわち拡張不全を疑うとしており、プライマリケア医ではLVEF ≥ 50%を満たす心不全を拡張不全と定義してもよいと考えられる。

3. 拡張不全の主訴は息切れである

一般的な循環器外来で遭遇する拡張不全患者の主訴は運動時の息切れであるが、収縮不全と拡張不全を見分ける臨床所見はいくつか存在する。たとえば、拡張不全は収縮不全に比べて心肥大と高血圧を併存する頻度が高い。また、拡張不全は収縮不全に比べて胸部X線による心拡大の頻度が低いという特徴がある。一方、COPDでも胸部X線による心拡大の頻度は低いため、胸部X線所見から拡張不全とCOPDを見分けることは困難である。そこで、拡張不全の診断には、心エコー組織ドプラ法が有用である。

心エコーを施行できないプライマリケア医の場合、脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide；BNP)が有用な指標となりうる。BNPは心保護因子の1つで、左室壁応力の増大に伴って血中への分泌が増加する。2013年に日本心不全学会が公表したステートメントでは、BNP値 ≥ 40pg/mlあるいはヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-pro BNP)値 ≥ 125pg/mlの場合には、軽度の心不全の可能性があるため精密検査と経過観察が必要、BNP値 ≥ 200pg/mlあるいはNT-pro BNP値 ≥ 900pg/mlの場合には、治療対象となる心不全の可能性が高いため精密検査か専門医への紹介が必

Diller PM et al. Arch Fam Med. 1999 ; 8 : 414-420

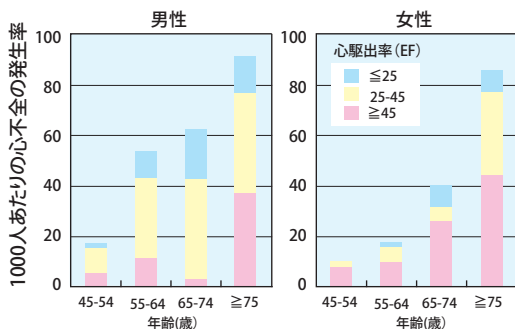


図2 心駆出率／年齢別の心不全発症率 (Framingham研究より)

要としている。さらにLVEFとBNPには関連性があり、同程度の症状でもLVEFが低下した収縮不全例ではBNPは高値で、反対にLVEFが維持されている拡張不全例では慢性期のBNPは低値である。

4. 心不全治療において重要な血圧管理

収縮不全とは異なり安静時に左心房圧が低い拡張不全では、増悪時には交感神経が活性化し、静脈が収縮して右房、右室、左房に流れ込む血液が増加する。しかし、左室は硬いため、また動脈も収縮するため左心房圧が急激に上昇する。そのため、急性期拡張不全の薬物治療には、静脈およびテンションの高い動脈を拡張するニトログリセリンが有効である。

慢性心不全を対象とした臨床試験は多数行われているが、発症を直接抑制しうる治療薬はいまだ明らかにされていない。一方、Framingham研究で70歳代の拡張不全患者を10年間追跡した結果、血圧が高いほど心不全発症率が上昇することが明らかになり⁴⁾、高齢の収縮期高血圧患者を対象としたSHEP試験の年齢別解析では血圧を厳格に管理した結果、心不全イベント発生率が10歳若い年代と同程度にまで低下したことなどから(図3)⁵⁾、心不全治療では血圧管理が重要だと考えられる。拡張不全の病態では、特に運動時に血圧が急激に上昇するため、血圧管理には動脈拡張作用を持つ降圧薬が適する。拡張不全患者の血圧管理

JAMA. 1997 ; 278 : 212-216

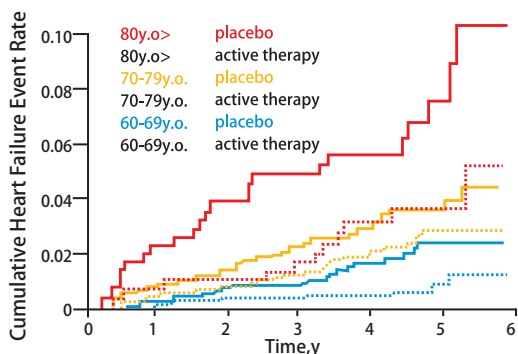


図3 厳格な血圧管理によって心不全イベント発生率は低下する(SHEP試験より)

を、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を用いて8週間行ったところ、安静時と運動時のどちらの血圧も低下し、歩行時間が増え、QOLも改善したことから⁶⁾、拡張不全患者の血圧管理におけるARBの有用性が示唆された。ARBで十分なコントロールを得られない患者にはCa拮抗薬を併用するが、ARBとCa拮抗薬の配合薬に切り替えると服薬回数が減少し服薬アドヒアランスは向上すると考えられる。実際に、ARBとCa拮抗薬の併用から配合薬に切替えた患者では降圧目標達成率が上昇したとの報告もあり、その有用性が期待できる。なお、体液貯留が認められる場合は利尿薬の使用も検討する。

5. COPDの診断と治療

2008年4月～2009年3月の1年間に三重大学循環器内科に入院した患者305例を前向きに調査した結果、虚血性心疾患と末梢動脈疾患、心臓弁膜症、不整脈の患者の20%以上がCOPDを合併していることが明らかになった⁷⁾。

COPDの主たる原因はタバコ煙である。COPDは炎症、酸化ストレスを増加させ、冠動脈疾患を悪化させる。COPD患者では他の疾患の罹患例に比べて、高血圧、虚血性心疾患や心不全などの心疾患の有病率が高いことも分かっており、心疾患とCOPDは互いに併存しやすいと考えられる⁸⁾。

当院で診療するCOPDは軽症例が多いが、COPDは軽症であっても活動性が低下する。さらに、様々な疾患でCOPDの合併により死亡率が上昇するとの報告もあり⁹⁾、COPDの治療は軽症の段階から行うべきと考えられる。

呼吸時に、健常者は息を吐き切ることができるが、COPD患者は気道が閉塞しているために息を吐き切れない。すなわち残気量が増大する。そのため、COPDも拡張不全と同様に主な臨床症状は息切れであり、気管支拡張が治療目標になる。

COPDの治療では、禁煙と同時に長時間作用型抗コリン薬(LAMA)あるいは長時間作用型 β_2 刺激薬(LABA)を用いた薬物療法を行う。複数の臨床試験で、グリコピロニウムとインダカテ

ロールはどちらも、呼吸機能の指標である一秒量 (FEV₁) が、投与 5 分後から上昇し、その効果は 24 時間持続することが示されている。グリコピロニウムとインダカテロールのどちらか 1 剤を用いて十分な効果が得られなかった場合は、グリコピロニウムとインダカテロールを併用するが両剤はともに吸入剤であるため、グリコピロニウム／インダカテロール配合薬の有用性は高い。グリコピロニウム単独、インダカテロール単独、グリコピロニウム／インダカテロール配合薬の有効性を検討した臨床試験では、64 週後までの検討でグリコピロニウム群とインダカテロール群の FEV₁ トラフ値は 1.0 l 前後で推移したのに対して、グリコピロニウム／インダカテロール配合薬群の FEV₁ トラフ値は 1.05～1.1 l で推移し、グリコピロニウム／インダカテロール配合薬は呼吸機能を長期にわたり良好に維持できることが示された¹⁰⁾。

6. COPD／心不全併存例の診断と治療

問診のみで COPD と心不全を鑑別することは困難であるため、鑑別ツールが必要となる。BNP 値は心不全患者では 200pg/ml を超えて上昇するが、心疾患を合併しない COPD 患者では重症度が上がっても BNP 値は 40pg/ml 以上には上昇せず、急性増悪時であっても 60pg/ml 以上にはならなかった¹¹⁾。そのため、呼吸器症状の急性増悪時には、BNP が COPD と心不全を鑑別する有用なツールになると考えられ、COPD 患者で BNP 高値であれば COPD／心不全合併が疑われる。

COPD／心不全合併例の治療を行う際には、COPD 治療薬が心不全治療に、反対に心不全治療薬が COPD 治療に悪影響を及ぼさないよう注意しなければならない。

COPD 患者を対象とした臨床試験では、LAMA 群ではプラセボ群に比べて、うっ血性心不全、心筋梗塞などの心疾患の発症リスクが抑制された¹²⁾。また、LABA であるインダカテロールは心拍数に影響を及ぼさない¹³⁾、インダカテロールと LAMA であるグリコピロニウムは心拍数および BNP 値を低下させるとの報告もあり、気管支

拡張薬である LAMA と LABA は心不全に悪影響を及ぼさないと考えられる。

一方、心不全を有する患者の血圧管理に用いられる ARB およびアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は、アンジオテンシン II の作用を抑制して気道を拡張させること、肺の炎症に伴う肺血管収縮を抑制すること、肺胞でのガス交換を高めることなどが報告されている¹⁴⁾。これらの知見から、ARB と ACE 阻害薬は COPD に悪影響を及ぼさないと考えられる。体液貯留が認められる心不全患者には利尿薬が用いられるが、体液貯留を起こす患者は 10% 程度であること、利尿薬は高用量で投与しなければ酸塩基平衡障害による呼吸ドライブ抑制は生じないことから、通常用量で使用すれば利尿薬による COPD への悪影響はないと考えられる。

このように、COPD と心不全の治療薬は互いに病態には悪影響を及ぼさないため、COPD、心不全を治療する観点から治療薬の選択が可能だが、COPD の急性増悪期には咳嗽症状が増悪することには注意が必要である。ACE 阻害薬には有害事象として咳嗽が報告されており、COPD 急性増悪期に ACE 阻害薬が使用してであると判断に難渋することがある。COPD／心不全合併例の急性増悪期には ARB の方が適するかもしれない。

7. 活動性と良好な QOL を維持できる治療を

循環器を専門とするプライマリケア医が診る COPD は中等度以下がほとんどであり、中等度以下の COPD 患者では呼吸不全が死因となる頻度は 5% 程度と少なく、死因の 50% 近くを心血管疾患が占める¹⁵⁾。つまりプライマリケア医が診る COPD 患者で重要なことは、心血管疾患の予防管理と QOL の改善である。そのために、まずは主訴である息切れを改善し、歩行と運動の継続を目指すべきである。

疾患は構造的異常によるものと機能的異常によるものに分類され、心不全と COPD はどちらも主に機能的異常により生じる疾患である。低下してしまった心機能および呼吸機能を適切な薬物治療によって改善させることで、主訴である息切れ

が改善し、活動性が保たれ、患者のQOLは向上する。患者の生命予後を考慮した治療が重要である。

(2014年5月10日に行われた愛知県保険医協会内科臨床研究会の内容をまとめていただきました。編集部)

【参考文献】

- 1) 大西勝也, 他 : 左室拡張機能障害を有する患者における潜在的閉塞換気障害の合併頻度. *Ther Res* 2009 ; 30 : 807-12.
- 2) Diller PM, et al : Congestive heart failure due to diastolic or systolic dysfunction. Frequency and patient characteristics in an ambulatory setting. *Arch Fam Med* 1999 ; 8 : 414-20.
- 3) Zile MR, et al : Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2011; 124 : 2491-501.
- 4) Levy D, et al : The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996 ; 275 : 1557-62.
- 5) Kostis JB, et al : Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997 ; 278 : 212-6.
- 6) Kato S, et al : Exaggerated hypertensive response to exercise in patients with diastolic heart failure. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 679-84.
- 7) 大西勝也 : 吸入療法 2012 ; 4 : 46-52.
- 8) Holguin F, et al : Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005 ; 128 : 2005-11.
- 9) Sin DD, et al : Mortality in COPD : Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 1245-57.
- 10) Wedzicha JA, et al : Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium(SPARK) : a randomized, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013 ; 1 : 199-209.
- 11) Nishimura K, et al : Changes in plasma Levels of B-type natriuretic peptide with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014 ; 9 : 155-62.
- 12) Tashkin DP, et al : A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1543-54.
- 13) Battram C, et al : In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5, 6-diethyl-indian-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled beta(2) adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *Pharmacol Exp Ther* 2006 ; 317 : 762-70.
- 14) Rutten FH, et al : Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease : An ignored combination? *Eur J of Heart Fail* 2006 ; 8 : 706-11.
- 15) Mannino DM, et al : Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of Lung disease and mortality : findings from the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) study. *Resp Med* 2006 ; 100 : 115-22.