

## 1 禁煙は COPD にいかなる影響を与えるか？

### A 序論

COPD (chronic obstructive disease) は現在、世界の死亡原因の第 4 位である。喫煙の影響は 30~50 年経ってから現れるとされ、今後さらに COPD は増え続け、2020 年には世界の死亡原因の第 3 位になることが予想される。日本においては NICE Study (Nippon COPD Epidemiology Study: 2001 年) の結果、COPD 患者数は 530 万人あるいはそれ以上と考えられており、40 歳以上の成人の罹患率は 8.6% とされる。一方、厚生労働省の統計によれば、診断され治療介入を受けている患者数は 22 万人程度であり、未治療の潜在患者が多数いると考えられる。このため「健康日本 21」でも、早期発見と早期治療の必要性が唱えられている。

喫煙との関係では、COPD 患者の 90% 以上が喫煙経験を有し<sup>1)</sup>、喫煙者の 15~20% が COPD に罹患するとされる。COPD 発症率は、年齢と喫煙曝露量に比例し、高齢の喫煙者では 50% に<sup>2)</sup>、60 pack-years 以上では 70% に COPD が発症する<sup>3)</sup>。そのメカニズムについては、別名「タバコ病」とよばれるように、最重要因子は喫煙である<sup>4-6)</sup>。発症を予防し進行を遅らせるためには、たばこ煙曝露からの回避が必要不可欠である。

### B 指針

COPD の外因性危険因子は、一般にタバコ煙、大気汚染物質の吸入、有機燃料 (バイオマス) の燃焼煙、職業性の粉塵や化学物質の曝露、受動喫煙、呼吸器感染症、社会経済的要因があげられる。日本では、喫煙が最大の危険因子である<sup>3)</sup>。喫煙の結果、慢性気道炎症が誘発されるが、気腫性病変の形成には、炎症細胞から放出されたエラスターゼなどのプロテアーゼと活性酸素 (オキシダント) が重要な役割を果たす<sup>7-9)</sup>。気道過敏性や喘息も COPD の危険因子であり<sup>10,11)</sup>、気道過敏性のある喫煙患者では、1 秒量の経年の低下率が大きいといわれる。これらを背景として禁煙を積極的に指導することになるが、禁煙後も気道や肺の炎症が持続する機序の 1 つに、エラスチンに対する自己免疫反応の獲得があげられる<sup>12)</sup>。禁煙しても自己免疫により誘発された炎症は持続するのである。さらに、高齢者の COPD 患者では、細胞の老化の機序がこれに加わることが示唆される<sup>13)</sup>。

指針としては、何をおいても禁煙することがまず大切である。禁煙は呼吸機能の低下を抑制し、死亡率を減少させる<sup>14,15)</sup>。受動喫煙も COPD の発症や増悪の原因になる可能性があるため<sup>16,17)</sup>、COPD の発症予防や進行を遅らせるには、タバコ煙曝露からの回避が必要不可欠である。これらの点を踏まえた喫煙者に対する禁煙指導が重要である。

日本呼吸器学会では 2003 年に「禁煙宣言」を発表した。その中で、①あらゆる場での禁煙推進、②市民の禁煙支援、③社会全体の禁煙推進を図る、の 3 つを基本方針として掲げている。

る<sup>18)</sup>。禁煙に関する患者教育は、COPD の自然経過に最も大きな影響力を与えるとするエビデンスがある<sup>19)</sup>。さらに、COPD 発症予防には、そもそも喫煙を開始させないことが重要である。参考事項であるが、2005 年には世界保健機構（World Health Organization: WHO）のたばこ規制枠組み条約（Framework Convention on Tobacco Control: FCTC）が発効された。FCTC では、「タバコ価格の引き上げ」や「タバコ警告表示の強化」、「タバコ広告の包括的禁止」、「タバコ自動販売機の制限」等のタバコ消費やタバコ煙曝露を減らすための対策が盛り込まれ、一定の効果をあげていると思われる。今後も個人から社会全体まで一丸となって禁煙を推進することが重要である。

## C エビデンス

### 1] Anthonisen NR, et al (JAMA. 1994; 272: 1497-505)<sup>14)</sup>

#### 禁煙介入と短時間作用型吸入抗コリン気管支拡張薬の 1 秒量低下率に与える影響

**目的▶** 軽度閉塞性障害を有する 35～60 歳の喫煙者において、禁煙と短時間作用型吸入気管支拡張薬が 1 秒量の経年的低下率を遅らせるか否かを検討した。

**方法▶** 軽度閉塞性障害を有する 35～60 歳の男女喫煙者 5887 人において、(1) 禁煙+短時間作用型吸入抗コリン気管支拡張薬、(2) 禁煙+プラセボ、(3) 無介入コントロールの 3 群に分け無作為化臨床試験を行った。

**結果▶** (3) 群に比べ、(1) 群と (2) 群では、明らかに 1 秒量の低下率の減弱が認められた。(1) 群と (2) 群の間には有意差を認めなかった。

**コメント▶** 積極的禁煙介入プログラムは軽度閉塞性障害を有する患者において、明らかに 1 秒量の経年的低下率を減少させた。また、短時間作用型吸入抗コリン気管支拡張薬の使用は 1 秒量の経年的低下に影響を与えなかった。

### 2] Anthonisen NR, et al (Ann Intern Med. 2005; 142: 233-9)<sup>15)</sup>

#### 14.5 年間の禁煙介入の死亡率への効果

**目的▶** 無作為化臨床試験後の 14.5 年間を対象に、禁煙プログラムの違いが、長期的な死亡率に影響するか否かを検討した。

**方法▶** 無症候性の気流閉塞を有する 5887 人の中年ボランティアを、強力な医師のメッセージと行動療法を用いた「特別な介入群」と、通常の禁煙指導のみを行う「通常のケア介入群」に分けた。その後 14.5 年間の全死因死亡率および心血管疾患、肺癌、その他の呼吸器疾患による死亡率を解析した。

**結果▶** 研究開始後 5 年間で禁煙を継続していた割合は、通常のケア介入群が 5.4%であったのに対し、特別な介入群では 21.7%であった。14.5 年間の経過観察期間では、731 人（特別な介入群 461/3923 人：通常のケア介入群 270/1964 人）の患者が死亡した（肺癌 33%、心血管疾患 22%、癌以外の呼吸器疾患 7.8%、原因不明 2.3%）。全死因死亡率は、通常のケア介入群よりも特別な介入群で有意に低かった ( $p=0.03$ )。特別な介入群と比較し

て、通常ケア介入群における死亡のハザード比は 1.18 (95%CI, 1.02-1.37) と有意に高かった。

**コメント▶** 今回の研究において、禁煙継続は死亡率の低下に寄与していることが明らかとなった。

### 3] Scanlon PD, et al (Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 381-90)<sup>20)</sup> 軽症から中等症 COPD 患者における禁煙と肺機能の関係 (Lung Health Study: LHS)

**目的▶** これまで禁煙の長期的利点として、気道過敏性の改善など定量的な解析は行われていない。禁煙の肺機能に及ぼす影響を検討した。

**方法▶** 北米の医療センター 10 カ所での、軽症～中等症の COPD 患者〔平均年齢 48.5 歳、3818 人 (女性 36%) の喫煙者〕で、禁煙群と非介入群の 2 群に分け、前向き無作為化臨床試験を行った。

**結果▶** 5 年間、年 1 回のスパイロを行った。禁煙群では、禁煙後 1 年間で 1 秒量の改善を認めた (2% ないしは平均 47 mL)。禁煙群での 1 秒量の年間低下率は、非喫煙者と同等となり、非禁煙群の半分であった ( $31 \pm 48$ :  $62 \pm 55$  mL/年, mean  $\pm$  SD)。

**コメント▶** 気流閉塞を伴う喫煙者では、過去の重喫煙、年齢、低肺機能、あるいは気道過敏性の亢進にかかわらず、禁煙する価値があることが明らかとなった。

### 4] Yin P, et al (Lancet. 2007; 370: 751-7)<sup>17)</sup> 中国における成人の受動喫煙曝露と COPD のリスク

**目的▶** COPD は中国における死亡原因の主要なものであり、多くの国民が高いレベルで受動喫煙に曝露されている。しかし、現在もなお、その情報がほとんど示されていない。今回、中国の成人を対象に、受動喫煙と COPD および呼吸器症状の関係について検討した。

**方法▶** 本研究は、広州バイオバンクコホート研究からのデータの一部である。2003～2006 年、50 歳以上の男女 20430 人 (15379 人の非喫煙者を含む) を対象に調査を行った。調査項目は喫煙曝露の程度と時間の 2 つであり、職場や自宅での受動喫煙の状況について自己申告によりデータを集積した。COPD の診断は、GOLD ガイドラインに基づいて行った。

**結果▶** 自宅と職場において、受動喫煙曝露の状況は COPD 罹患率と有意に相関した。また、呼吸器症状と受動喫煙曝露の間にも有意な相関を認めた。

**コメント▶** 受動喫煙は、COPD 罹患率および呼吸器症状の増加と関連した。これらの因果関係から、中国における非喫煙 COPD 患者 (190 万人以上) の死亡が、受動喫煙に起因するものと推定された。本研究結果は、中国における受動喫煙に対し緊急措置を講じる必要性を啓発する証拠となった。

5] Tantucci C, et al (Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 95–9)<sup>21)</sup>  
COPD における肺機能低下について

**目的**▶ 過去の研究において、COPD 患者の自然経過を観察すると、病状の進行に伴い 1 秒量の低下が加速するとの成績が得られている<sup>22)</sup>。

**方法**▶ 肺機能低下について、GOLD ステージ別に 1 秒量の低下率を検討した。

**結果**▶ 1 秒量の低下率は、I 期で 40 mL/年、II 期で 47~79 mL/年、III 期で 56~59 mL/年、IV 期では 35 mL/年未満であった (図 1)。

**コメント**▶ COPD の初期の段階で低下率がより大きかった。このことより、COPD の早期の段階からの治療介入がより効果的であることが示唆された。

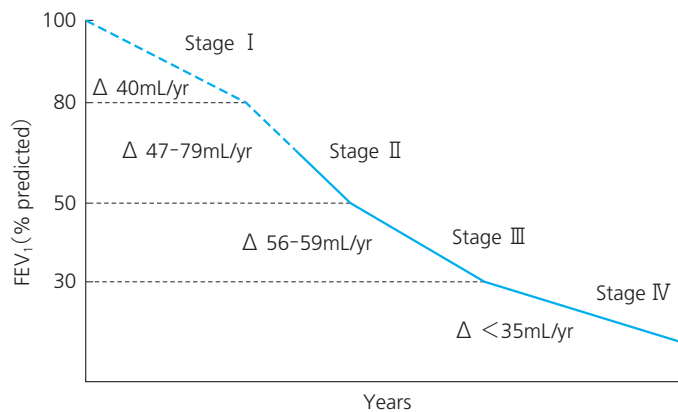


図 1 COPD のステージに応じた 1 秒量の低下率  
(Tantucci, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 95–9)<sup>21)</sup>

## D 根拠となった臨床研究の問題点と限界

「吸入抗コリン気管支拡張薬は長期的な 1 秒量の低下に影響を与えなかった」との Anthonisen らの研究<sup>14)</sup>については、最近の研究結果とは相反するものである。これは薬剤の種類によるものと推定される。1994 年当時、吸入抗コリン気管支拡張薬は短時間作用型であり、チオトロピウムを用いた UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) 研究等で使用された長時間作用型抗コリン気管支拡張薬とは異なるため、解釈には注意を要する。

Scanlon らの「軽症から中等症 COPD 患者における禁煙と肺機能の関係」において、禁煙群では、禁煙後 1 年間で 1 秒量の改善を認め、1 秒量の低下率は非喫煙者と同等であった<sup>20)</sup>。しかし、より長期的経過において禁煙後の 1 秒量の経年的低下率が健常者 (非喫煙者) と同じように推移するか否かについては結論が得られていない。

Yin らの「中国における成人の受動喫煙曝露と COPD のリスク」では、中国の COPD 患者

の死亡率増加は、特に非喫煙 COPD 患者（受動喫煙患者）が大きな問題であることを示している<sup>17)</sup>。しかし、職場や自宅での受動喫煙曝露の状況があくまで自己申告性のため、定量化が困難であり、信憑性に疑問が残る。ただし、受動喫煙の危険性をここまで明らかにした点で意義は大きいと言える。

## E 本邦の患者に適応する際の注意点

禁煙を推進することはきわめて重要である。これまでの報告は人種、環境、年代、社会的背景、使用可能な薬物の種類などに違いがあるため、本邦の症例にすべてあてはまるか否かは検討の余地がある。

2015 年、日本人 COPD 患者を対象に、気道および全身性炎症に対する喫煙の影響を調べた初めての研究が発表された<sup>23)</sup>。結論として、過去の欧米で発表された結果と同様に、COPD は、気道および全身性炎症を伴う疾患であることが改めて示された。本邦においても抗炎症療法は疾患管理において重要と考えられた。

今後もこのようなコホート研究を積み重ねることで、これらの点がより明確となる。

## F まとめ

- COPD 患者において、喫煙者は非喫煙者に比べ増悪頻度が高い。禁煙することでその頻度は減少する。
- 喫煙指数が高いほど COPD の生命予後が不良である。しかし、禁煙により 1 秒量の低下速度が減少し、生命予後は改善する<sup>21)</sup>。早期介入が大切である。
- LHS の結果から<sup>20)</sup>、喫煙者の 1 秒量の年間低下量を 60 mL とする。ここで、1 秒量が 1 L をきると寿命が危ない状況になると考える。すると以下の式、(実測 1 秒量 mL - 1000 mL) ÷ 60 mL = 肺寿命 が成り立つ。例として、45 歳で 1 秒量実測値が 1900 mL の場合、(1900 mL - 1000 mL) ÷ 60 mL = 15 年となる。この人は 60 歳で確実に COPD ステージ IV になると予想される。一方、禁煙すると 1 秒量の年間低下量は 30 mL になるので、寿命は 2 倍に伸びることとなる。このアイデアは禁煙指導に有用である。
- 受動喫煙についても社会全体として、より積極的に取り組むべき課題である。

## 文献

- 1) Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Annu Rev Med.* 1989; 40: 411-29.
- 2) Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med.* 2003; 97: 115-22.
- 3) 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. 東京: メディカルレビュー社: 2013.
- 4) Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2010; 65: 14-20.

- 5) Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, et al. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 1588-94.
- 6) de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 891-7.
- 7) Betsuyaku T, Nishimura M, Takeyabu K, et al. Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1985-91.
- 8) Fisher BM, Pavlisko E, Voynow JA, et al. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011; 6: 413-21.
- 9) Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic  $\alpha$ 1-globulin pattern of serum in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest.* 1963; 15: 197-205.
- 10) Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009; 374: 733-43.
- 11) Sluiter HJ, Koeter GH, de Monchy JG, et al. The Dutch hypothesis (Chronic non-specific lung disease) revisited. *Eur Respir J.* 1991; 4: 479-89.
- 12) Curits JL, Freeman CM, Hogg JG, et al. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research. *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4: 512-21.
- 13) Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 886-93.
- 14) Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA.* 1994; 272: 1497-505.
- 15) Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, 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.
- 16) Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax.* 2003; 58: 100-5.
- 17) Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet.* 2007; 370: 751-7.
- 18) 永井厚志. 喫煙問題と日本呼吸器学会の取り組み. *日呼吸会誌.* 2004; 42: 589-91.
- 19) Rabe KF, Hurd S, 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.* 2007; 176: 532-55.
- 20) Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 381-90.
- 21) Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7: 95-9.
- 22) Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977; 1: 1645-8.
- 23) Ishikawa N, Hattori N, Kohno N, et al. Airway inflammation in Japanese COPD patients compared with smoking and nonsmoking controls. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 185-92.

〈海老原明典 桑平一郎〉