

二次出版

COPD の段階的マネージメント

—気管支拡張療法の次の戦略は？—

Marc Miravittles¹⁾ 松 永 和 人²⁾ Michael Dreher³⁾

要 約

長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) と長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) の併用による吸入気管支拡張療法は、現在、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に対する治療の主流となっている。治療ガイドラインでは、LAMA/LABA*併用療法への吸入ステロイド薬 (ICS) の追加は、頻回または重度の増悪かつ血中好酸球数高値例、あるいは喘息の合併例のみに推奨されている。しかし、リアルワールドデータからは、臨床医がこの指針を遵守しておらず、ICS が頻繁に過剰使用されていることが示唆される。これはおそらく、LAMA/LABA 併用療法で十分な効果が得られない場合、治療レジメンに ICS を追加することが次の治療として合理的であるという誤った思い込みによるものであろう。このナラティブレビューでは、国際的およびドイツ、スペイン、日本の国ごとのガイドラインの推奨事項について解説し、実臨床における LAMA/LABA および ICS の使用に関するリアルワールドデータ

との比較を行う。また、LAMA/LABA への上乗せ療法を行う際の臨床的指針について、① LAMA/LABA 併用療法にもかかわらず症状が改善しない (しかし増悪は認めない) 患者、② LAMA/LABA 併用療法にもかかわらず引き続き増悪を認め、血中好酸球数が高値を示す患者、③ LAMA/LABA 併用療法にもかかわらず引き続き増悪を認めるが、血中好酸球数が高くなく、喘息も合併していない患者、と表現型別に示す。

(本総説は Ther Adv Respir Dis 2023;17:1-15^{**} に出版された総説を翻訳した二次出版である。翻訳にあたり新たに追加した情報は、注釈として示した。)

簡易な要約 (Plain Language Summary)

LAMA/LABA で十分な効果が得られない COPD 患者にはどのような選択肢があるか？

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の治療ガイドラインでは、大多数の患者に対して 2 剤併用気管支拡張療法、すなわち、長時間作用性抗コリン

Key words : COPD, 呼吸困難, 好酸球, 増悪, 吸入ステロイド薬, 長時間作用性 β_2 刺激薬

¹⁾Pneumology Department, University Hospital Vall d'Hebron/Vall d'Hebron Research Institute (VHIR, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus: CIBER de Enfermedades Respiratorias [CIBERES]), Barcelona, Spain

²⁾山口大学大学院 医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座 ³⁾Department of Pneumology and Intensive Care Medicine, University Hospital Aachen, Aachen, Germany

*: 薬剤名 (LAMA, LABA, ICS) の順番は日本呼吸器学会「COPD 診断と治療のためのガイドライン 2022 (第 6 版)」に準じて変更した。

** : Miravittles, M., Matsunaga, K., Dreher, M. Stepwise management of COPD: What is next after bronchodilation? *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 17, pp. 1-15. Copyright © 2023 by the Authors. Reprinted by permission of Sage Publications, Ltd.

薬 (LAMA) と長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) の 2 種類の吸入気管支拡張薬の併用が推奨されている。LAMA/LABA で COPD を十分にコントロールできない患者に対しては、さらなる臨床的介入が必要となり、追加の薬剤が必要となる場合もあれば、そうでない場合もある。

日常的な診療を反映した観察研究からのデータによると、治療ガイドラインでは、LAMA/LABA への吸入ステロイド薬 (ICS) の追加は特定の患者集団、すなわち、増悪歴があり血中好酸球数 (炎症細胞の一種) が高値を示す患者、または喘息を合併している患者に対してのみ推奨されているにもかかわらず、実際には ICS の追加が頻繁に行われていることが示唆される。ICS の長期使用は肺炎等の副作用のリスク増加と関連している可能性があるため、ICS の過剰使用を避けることが重要である。LAMA/LABA で COPD を十分にコントロールできない場合は、まず他の治療可能な病態を除外したうえで、服薬アドヒアランス、吸入手技、併存疾患等の要因も考慮する必要がある。

このレビューでは、LAMA/LABA で COPD を十分にコントロールできない場合、臨床医が考慮すべきフォローアップの選択肢について指針を提供する。具体的には、以下の 3 つの患者プロファイルを想定し、それぞれに対する推奨事項が示されている。

- 1 COPD の症状が残存している患者 (しかし、急性/突然の症状の悪化、すなわち「増悪」は認めない)
- 2 増悪を認め、かつ血中好酸球数 (炎症細胞の一種) が高値を示す患者
- 3 増悪を認めるが、血中好酸球数が高くない、喘息も合併していない患者

はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、進行性の呼吸機能低下と気流制限を特徴とする。症状の緩和には長期間の維持療法が必要であるが^{1,2)}、これらの症状の中でもっとも特徴的なものは、慢

性かつ進行性の呼吸困難である^{1,3)}。また、増悪とよばれる呼吸器症状の急激な悪化を繰り返すこともある^{1,4)}。

長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) と長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) の併用による吸入気管支拡張療法は、現在、COPD 治療の主流となっている^{1,5,6)}。Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023 レポートでは、症状負荷の高い患者 (modified Medical Research Council [mMRC] スコア ≥ 2 、および/または COPD アセスメントテスト [CAT] ≥ 10)、または増悪の頻度または重症度が高く (年 2 回以上の中重度増悪、または年 1 回以上の入院に至る増悪)、血中好酸球数が 300 個/ μL 未満の患者に対して、LAMA/LABA を第一選択治療として推奨している¹⁾。GOLD2023 レポートでは、初期薬物療法における 3 剤併用療法 (LAMA/LABA と ICS の併用) は、増悪の頻度または重症度が高く、かつ血中好酸球数が 300 個/ μL 以上の場合のみに検討することが推奨されており、ICS/LABA の使用はもはや推奨されていない¹⁾。ただし、喘息を合併している COPD 患者に対しては、ICS の使用が必須となる¹⁾。

国際的および特定の国のガイドラインは、大多数の COPD 患者に対して気管支拡張薬の単剤療法または 2 剤併用療法を使用すべきであるという推奨事項でほぼ一致している^{1,7~9)}。しかし、ガイドラインで LAMA/LABA が COPD 管理の中心として位置づけられているにもかかわらず、多くの場合、そのような管理は行われていない。

本レビューでは、COPD の薬物療法に関するガイドラインと、患者レジストリやその他の研究論文で報告されている実臨床の処方傾向を比較した。また、次のステップの治療として LAMA/LABA への上乗せ療法を検討すべきタイミングとその理由について、①LAMA/LABA 併用療法にもかかわらず症状が改善しない (しかし増悪は認めない) 患者、②LAMA/LABA 併用療法にもかかわらず引き続き増悪を認め、血中好酸球数が高値を示す患者、③LAMA/LABA

併用療法にもかかわらず引き続き増悪を認めるが、血中好酸球数が高くなく、喘息も合併していない患者、の3つの表現型に分けた簡単な臨床的解説を加えた。

I ガイドラインの推奨事項： どのように治療すべきか？

GOLD2023 レポートでは、LAMA/LABA は大多数の COPD 患者に対する第一選択治療として推奨されている¹⁾。これらの推奨と同様に、米国胸部学会 (ATS) と日本呼吸器学会 (JRS) もまた、呼吸困難または運動耐容能低下を呈する COPD 患者に対する第一選択治療として、LAMA/LABA を推奨している^{10,11)}。フォローアップ治療に関しては、GOLD レポートでは気管支拡張薬の使用にもかかわらず引き続き増悪を認める場合に、ICS の追加 (LAMA/LABA/ICS) を推奨している (LAMA または LABA の単剤療法では血中好酸球 ≥ 300 個/ μL の場合、LAMA/LABA 併用療法では血中好酸球 ≥ 100 個/ μL の場合)。ただし、LAMA/LABA で呼吸困難が残存する患者に対しては、ICS は推奨されず、吸入器や薬剤の種類の変更や、非薬物療法 (呼吸リハビリテーション等) を検討すべきとされている。また、呼吸困難のほかに考えられる原因についても調査し、治療することが望ましい¹⁾。

GOLD レポートと同様に、ドイツの COPD ナショナルガイドラインでも、大多数の患者に対して長時間作用性気管支拡張薬または LAMA/LABA 併用療法による初期導入治療が推奨されている⁹⁾。GOLD A に分類される患者に対しては、初期導入治療として LAMA または LABA を使用した後、短時間作用性抗コリン薬または短時間作用性 β_2 刺激薬の使用が推奨される⁹⁾。長時間作用性気管支拡張薬による十分な治療を行っても引き続き増悪を認める患者に対しては、ICS を検討すべきである⁹⁾。

スペインの COPD ガイドラインでは、気流閉

塞の程度、呼吸困難の程度、増悪の頻度や程度によって、患者を低リスクと高リスクの2段階に層別化している⁷⁾。低リスク患者 (すなわち、1 秒間の努力呼気量 50% 以上、mMRC 0~1、過去 1 年間の中等度増悪 1 回以下) では、初期導入治療として LAMA 単剤療法、フォローアップ治療として LAMA/LABA が推奨される。一方、高リスク患者の場合は、薬物治療計画は3つの表現型、すなわち、非増悪例、非好酸球性増悪例、好酸球性増悪例で分けられる⁷⁾。非増悪例 (年 1 回以下の増悪) および非好酸球性増悪例に対しては、初期導入治療およびフォローアップ吸入治療として LAMA/LABA が推奨され、血中好酸球数が 100 個/ μL を超える非好酸球性増悪例に対しては、増悪の頻度、程度、原因および肺炎のリスクを考慮して、3 剤併用療法も選択肢となる⁷⁾。好酸球性増悪例に対しては、ICS/LABA から LAMA/LABA/ICS へのステップアップが推奨される⁷⁾。

JRS のガイドラインでは、軽症 COPD 患者に対しては LAMA (または LABA) が、中等症から重症の COPD 患者に対しては LAMA/LABA が推奨され、さらなる症状コントロールが必要な場合にはマクロライド系抗菌薬[†]、テオフィリン、粘液溶解薬が追加される¹¹⁾。喘息病態を合併する患者や、増悪の頻度が高く血中好酸球数が 300/ μL を超える患者に対しては、ICS が推奨される^{11,12)}。

このように、GOLD, ATS, ドイツ, スペイン, 日本, またその他の多くの国や地域のガイドラインの間で、推奨の内容はおおむね一致している^{1,7,9,11,13~17)}。たとえば、ATS の診療ガイドラインでは、呼吸困難および運動耐容能低下を呈する患者に対しては、第一選択治療として LAMA/LABA を使用することを強く推奨している¹⁰⁾。

ここで注意しなければならないのは、ガイドラインの推奨では、LAMA, LABA, ICS で使用

[†]: わが国で COPD に適応はなく、クラリスロマイシンが好中球性炎症性気道疾患に対して保険収載されている (2024 年 2 月現在)。

表 1 COPD の国際的および国内ガイドラインによる治療上の推奨事項

ガイドライン	第一選択治療	フォローアップ治療
GOLD 2023 ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・ 大多数の患者 (GOLD B または E) で LAMA/LABA ・ 気管支拡張薬 (GOLD A) 	<p>LAMA/LABA で呼吸困難を認める患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ICS は推奨されない ・ 他の考えられる呼吸困難の原因を治療する ・ 吸入器または薬剤の種類を変更する ・ 非薬物療法の必要性を評価する <hr/> <p>以下に該当する場合、ICS を追加する：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BEC ≥ 300 個/μL で、LAMA または LABA 単剤療法で増悪を十分にコントロールできない ・ BEC ≥ 100 個/μL で、LAMA/LABA で増悪を十分にコントロールできない <hr/> <p>LAMA/LABA/ICS による治療を受けている患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FEV₁が予測値の 50%未満で慢性気管支炎がある場合 (特に過去 1 年間に 1 回以上の増悪がある場合)、ロフルミラスト^aを追加 ・ 非喫煙者の場合、マクロライド系抗菌薬^bを追加 (耐性菌の可能性を考慮し、アジスロマイシンが推奨される)
JRS ¹¹⁾	<p>軽症 COPD：LAMA 単剤療法 (LAMA でコントロール不良の場合は LABA 単剤療法に変更する)</p> <p>中等症～重症 COPD：LAMA/LABA</p>	<p>LAMA/LABA</p> <hr/> <p>喘息を合併し、かつ/または頻回または重度の増悪を認め、かつ BEC ≥ 300 個/μL の患者に対しては ICS を追加する</p> <hr/> <p>2 種類以上の長期管理薬による治療にもかかわらず増悪が頻発する場合は、マクロライド系抗菌薬^b、テオフィリン、または粘液溶解薬を追加する</p>
ドイツ ⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・ 大多数の患者に対して、長時間作用性気管支拡張薬による単剤療法または LAMA/LABA 併用療法 ・ 短時間作用性または長時間作用性気管支拡張薬による単剤療法 (GOLD A) 	<p>呼吸困難が持続する患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 短時間作用性気管支拡張薬から LAMA または LABA 単剤療法へエスカレーション ・ LAMA または LABA 単剤療法から LAMA/LABA 併用療法へエスカレーション <hr/> <p>長時間作用性気管支拡張薬による治療にもかかわらず増悪が持続する場合は、ICS を追加する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ICS/LABA または LAMA/LABA による治療を受けている患者の場合、LAMA/LABA/ICS にエスカレーション <hr/> <p>増悪、慢性気管支炎、重度～極めて重度の気流制限を認める場合は、ロフルミラスト^aを追加する</p>

表 1 COPD の国際的および国内ガイドラインによる治療上の推奨事項（つづき）

ガイドライン	第一選択治療	フォローアップ治療
スペイン ⁷⁾	低リスク ^c ：LAMA 単剤療法	LAMA/LABA
	高リスク ^d （非増悪例）：LAMA/LABA	LAMA/LABA
	高リスク ^d （非好酸球性増悪例）： ・LAMA/LABA	LAMA/LABA による一次治療後：BEC \geq 100 個/ μ L の場合は ICS を含む治療 ^e
	高リスク ^d （好酸球性増悪例）：ICS/LABA	LAMA/LABA/ICS LAMA/LABA または LAMA/LABA/ICS による治療を受けている患者： ・増悪表現型、慢性気管支炎、重度の気流制限を認める場合は、ロフルミラスト ^a を追加 ・増悪表現型（吸入薬による十分な治療を行っているにもかかわらず、過去1年間に3回以上増悪）を認める場合、マクロライド系抗菌薬 ^b を追加

^aわが国で COPD に適応はなく、未承認である（2024 年 2 月現在）。

^bわが国で COPD に適応はなく、クラリスロマイシンが好中性球炎症性気道疾患に対して保険収載されている（2024 年 2 月現在）。

^cFEV₁ \geq 50%，mMRC 0~1，過去1年間に中等度の増悪が1回以下。

^dFEV₁<50%，mMRC 2~4，過去1年間に中等度の増悪が2回以上（または入院を要する増悪が1回以上）。

^e増悪の頻度、程度、原因、および肺炎のリスクを考慮する。

BEC：血中好酸球数，COPD：慢性閉塞性肺疾患，FEV₁：1 秒量，GOLD：Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease，ICS：吸入ステロイド薬，JRS：日本呼吸器学会，LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬，LAMA：長時間作用性抗コリン薬，mMRC：modified Medical Research Council

する特定の薬剤（およびその組み合わせ）ではなく、常に薬剤のクラスについて言及しているということである。いくつかの研究では、LAMA/LABA の固定用量配合剤は、その組み合わせによって COPD に対する有効性プロファイルが異なるため、より個別化された治療が可能であることが示唆されているが¹⁸⁾、LAMA/LABA および LAMA/LABA/ICS のクラス内で有効性を比較した系統的レビューでは、特定の組み合わせにより有効性が高まるという明確なエビデンスは示されていない^{19~23)}。COPD の国際的および国別の治療ガイドラインの要約を表 1 に示す。

II レジストリからのデータ：実臨床ではどのような治療が行われているか？

LAMA, LABA, ICS の使用に関する国別のリアルワールドデータをみると、臨床医は必ずし

も現行の推奨事項を遵守していないことがうかがえる。以下にその例を示す^{1,7,9~11,24~40)}。

ドイツでは、2つの大規模なレジストリ研究において、実臨床における実態と現行の治療ガイドラインとの間に乖離があることが示されている^{27~30)}。たとえば、COPD and SYstemic consequences-COmorbidity NETwork (COSYCONET) 試験の COPD コホートでは、患者の 67.6%が LAMA/LABA による治療を受けていたが²⁸⁾、これらの患者を 2017 年の GOLD 基準 (ABCD 分類法) に従って分類すると、ほとんどの状況で ICS 療法が不適切とみなされるグループ A および B (増悪頻度が低い) の患者の 66%が ICS の投与を受けていた²⁸⁾。逆に、グループ C および D (増悪頻度が高い) では治療が十分でなく、多くの患者が推奨されている LAMA または LAMA/LABA による治療を受けていない

ことが示された²⁸⁾。同様の結果は、ドイツの別のレジストリに基づく Die ambulante Versorgung mit langwirksamen Bronchodilatoren : COPD-Register in Deutschland (Outpatient Care With Long-Acting Bronchodilators : COPD Registry in Germany) (DACCORD) 試験でも認められている^{29,30,37~40)}。1年間の追跡調査期間終了時のデータが得られている患者についてみると、ほとんどの患者が GOLD B に分類され²⁹⁾、LAMA, LABA, または LAMA/LABA による治療が推奨されているにもかかわらず、実際には LAMA 単剤療法または LAMA/LABA/ICS がもっとも多く使用されていた⁹⁾。2年間の追跡調査終了後に行われた解析でも、大多数の患者が LAMA 単剤療法 (36%) または LAMA/LABA/ICS (30%) を受けていた³⁰⁾。DACCORD 試験では患者の 75% が非増悪例であったにもかかわらず、2年後の時点で LAMA/LABA による治療を受けていた患者は 16% のみであった³⁰⁾。

スペインの患者レジストリでも ICS の過剰使用が報告されている^{24~26)}。プライマリケアの段階から LAMA/LABA/ICS を受けていた COPD 患者のうち、70% が GOLD A または B に分類された²⁴⁾。これらの患者は、54% がベースライン時に非増悪例であったにもかかわらず 3 剤併用療法を受けており、重症度にかかわらず長期にわたって同じ治療を続けていた²⁴⁾。スペインのもう 1 つのプライマリケアに関する調査では、ほぼ半数の患者 (48%) が ICS の投与を受けていたが、過去 1 年間に中等度または重度の増悪を経験していた患者の割合は 27% にすぎなかった (過去 2 年間でも 34%)²⁵⁾。

日本でも、複数の観察・レジストリ研究が実施されている^{31~34)}。COPD Assessment in Practice (CAP) 試験の COPD 患者のデータを解析したところ、過去 1 年間に増悪歴のない患者が 65% を占め³¹⁾、28% が LAMA/LABA/ICS、21% が LAMA/LABA による治療を受けていた³⁴⁾。本試験の患者を GOLD 2017 基準に従って分類すると、グループ A の患者の 36% が ICS を含む治療レジメンを受けていた³²⁾。

中南米や中東欧等の他の地域のデータからも、ICS の過剰使用がドイツ、スペイン、日本に特有の現象ではないことがうかがえる。Latin American Study of 24-h Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (LASSYC) 試験では、GOLD A 症例の 32.7%、GOLD B 症例の 19.8% が ICS/LABA による治療を受けており、GOLD A 症例の 17.3%、GOLD B 症例の 30.2% が LAMA/LABA/ICS による治療を受けていた³⁵⁾。また、中東欧で実施された Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe (POPE) 試験では、GOLD A 症例の 34%、GOLD B 症例の 41.6% が ICS を含む治療を処方されていた³⁶⁾。

Ⅲ 維持療法としての LAMA/LABA の使用 : どのような治療経路が考えられるか ?

LAMA/LABA 併用療法の使用に至る経路には、おもに①短時間作用性気管支拡張薬、LAMA 単剤療法、または LABA 単剤療法からのステップアップ、②LAMA/LABA/ICS からの ICS の中止または ICS/LABA からの切替え、③ LAMA/LABA を初期導入治療として使用する場合、の 3 つがある (図 1)。

1 つめの経路については、短時間または長時間作用性気管支拡張薬の単剤療法を行っても症状が改善しない場合、2 剤併用療法にエスカレーションすることがガイドラインで推奨されている^{7~9)}。2 つめの経路については、頻回の増悪歴がなく、血中好酸球数が 300 個/ μ L 未満の患者では、ICS/LABA または 3 剤併用療法から ICS を中止 (後者の場合は LAMA/LABA への切り替えと同義) することが推奨される⁴¹⁾ (血中好酸球数が 300 個/ μ L 以上の場合、ICS 中止により増悪が起こる可能性が高くなる)¹⁾。3 つめの経路については、症状負荷が高い^{1,7,9)}、身体活動性が低下している^{10,42~44)}、あるいは頻回または重度の増悪を認める (過去 1 年間に中等度増悪が 2 回以上、または入院を要する増悪が 1 回以上) 患者で、かつ血中好酸球数が 300 個/ μ L 未満である場合に、LAMA/LABA による初期導入治療が推奨される¹⁾。

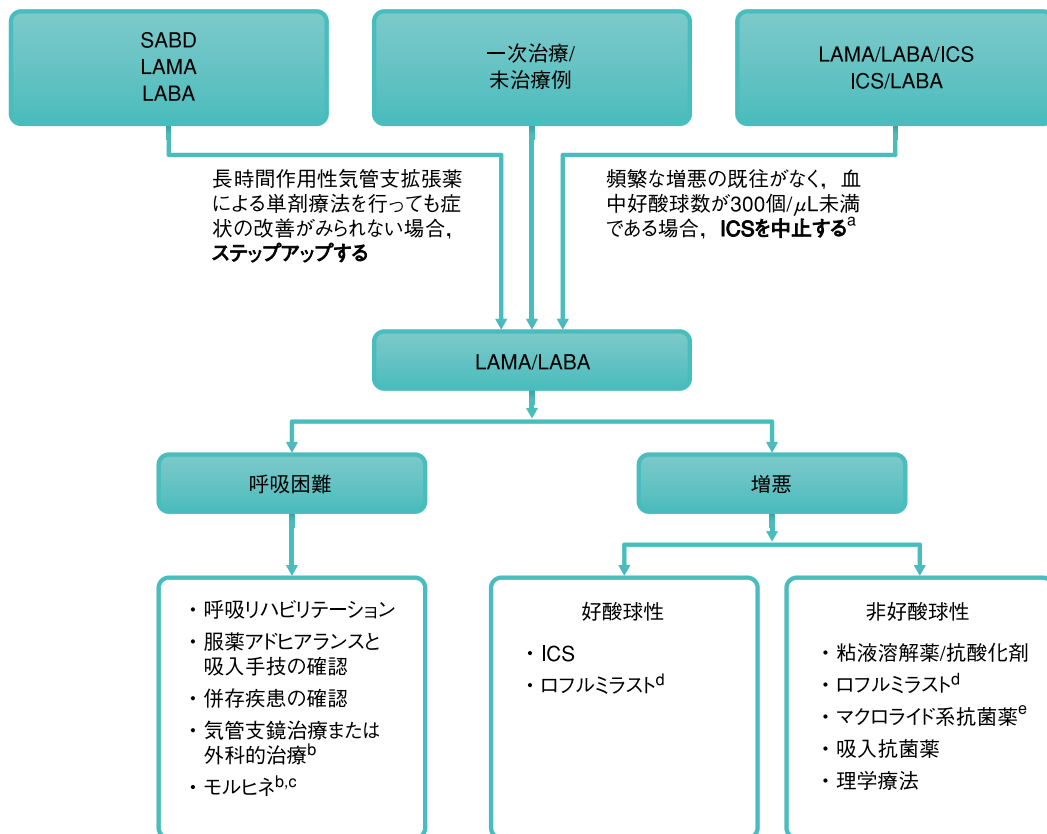


図1 COPD 管理における LAMA/LABA と上乗せ療法の役割

^a好酸球数が 300 個/ μ L を超える場合、ICS からのデエスカレーションにより増悪が起りやすくなる¹⁾。

^bきわめて重症かつ/または終末期の COPD に対してのみ検討する。

^cわが国で COPD に適応はない (2024 年 2 月現在)。

^dわが国で COPD に適応はなく、未承認である (2024 年 2 月現在)。

^eわが国で COPD に適応はなく、クラリスロマイシンが好中球性炎症性気道疾患に対して保険収載されている (2024 年 2 月現在)。

COPD：慢性閉塞性肺疾患，ICS：吸入ステロイド薬，LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬，LAMA：長時間作用性抗コリン薬，SABD：短時間作用性気管支拡張薬

LAMA/LABA 療法で十分な治療効果が得られない場合、治療法を変更する前にまず行うべきことは、服薬アドヒアランス、吸入器の適合性・吸入手技、他の LAMA/LABA 製剤の組み合わせ、吸入能力を確認することである^{1,45)}。薬剤や吸入器の変更を検討する前に、患者が処方を守っており、吸入器を正しく使用していることを確認することが重要である。アドヒアランス不良には、意図的でないものと意図的なものがある。意図的でないノンアドヒアランスは、

患者指導、治療レジメンの簡略化、リマインダーシステムの使用等で改善できることが多い。一方、意図的なノンアドヒアランスはより複雑で、対処が困難な場合がある⁴⁶⁾。患者によっては、積極的に疾患管理に取り組んでいるにもかかわらず、吸入手技が間違っている等、自らコントロールできない理由のために、薬物療法の効果が十分に得られない場合がある⁴⁵⁾。いくつかの研究で、患者の約 50~70%が吸入器を正しく使用していないことが示されてい

表2 患者の表現型分類に使用できる診断ツール

検査名	役割
CT	増悪頻度の高い患者における気管支拡張症の検出, および肺気腫に対する気管支鏡下または開胸下肺容量減少術の必要性の評価
心臓超音波検査	心血管疾患や肺高血圧症の検出
血液ガス分析	I型呼吸不全(低酸素血症→LTOT)またはII型呼吸不全(高炭酸ガス血症→長期非侵襲的換気)の検出
体プレチスモグラフィ	肺過膨張/肺気腫の検出(→ELVR)
睡眠検査	閉塞性睡眠時無呼吸症候群の検出
ベースライン血中好酸球数およびFeNO	ICS療法に反応する患者の特定
心肺運動負荷試験	運動制限の定量化および根本原因の特定
喀痰検査	気道感染を引き起こしている可能性のある慢性病原体の検出

CT: コンピュータ断層撮影, ELVR: 内視鏡的肺容量減少術, FeNO: 呼気一酸化窒素濃度, ICS: 吸入ステロイド薬, LTOT: 長期酸素療法

る^{47,48)}。また、患者が自身の吸入器に必要な最大吸気流量を達成できているかどうかを確認することも必要である^{49~51)}。

これらの要因について確認した後は、次のステップの検討に進む前に、患者の表現型、すなわち、重要な要因は症状(呼吸困難等)か増悪か、増悪の表現型は何であるか(好酸球性か非好酸球性か)等について検討することが重要である(図1)。

呼吸困難がある患者の場合は、COPDに多く合併する心血管系疾患の有無を調べるのが重要である。たとえば、DACCORD試験では、50%を超えるCOPD患者が心血管疾患を合併しており、その有病率は年齢層の上昇に伴って増加していた⁴⁰⁾。また、増悪のある患者の場合は、すべての増悪が同一ではなく、増悪のタイプによって異なる上乘せ療法が必要であることを認識することが不可欠である⁵²⁾。

LAMA/LABAへの上乗せ療法を受けている患者の大多数は3剤併用療法(LAMA/LABA/ICS)を受けているが、この治療法がすべての患者に適しているとは限らず、特定の表現型の

患者に対しては他の上乘せ療法の選択肢もある^{1,53)}。患者の表現型を決定し、LAMA/LABAに追加するもっとも適切な治療法を選択するための各種ツールを表2に示す。これらのツールについては、3つの異なる表現型との関連でさらに詳しく説明する。

1 表現型1: LAMA/LABA併用療法にもかかわらず症状が改善しない(しかし増悪は認めない)患者

このような表現型の患者の管理は困難であり、選択肢は限られている。増悪歴のない患者では、ICSを追加しても、呼吸機能および症状に与える影響はわずかである^{54,55)}。

[表現型1に対する主要な治療戦略]

- ・肺の合併症や全身性の併存疾患は死亡に影響を及ぼす可能性があるため、これら进行评估し、適切な介入を行うことが重要である^{56,57)}。
- ・たとえば、COPD患者の約56%がフレイル予備群、約20%がフレイルの状態にあるという報告があるが⁵⁸⁾、フレイルに呼吸障害が重なると死亡リスクが大幅に上昇するとされている⁵⁹⁾。Patient-reported outcome

表 3 併存疾患の評価・管理

併存疾患	臨床評価/検査	薬物療法	非薬物療法
心血管疾患	血圧, 胸部 X 線, ECG, BNP, UCG	心不全を併存している場合は, 選択的 β_1 遮断薬の使用を検討する	リスク因子 (肥満, 喫煙等) の管理
肺がん	胸部 X 線, 胸部 CT		
フレイル	Fried の評価基準, PROMs-D ⁶⁰⁾ , 加速度計	PROMs-D ≥ 1 : SABA の補助的使用を検討する ⁶³⁾	PROMs-D ≥ 1 : 運動指導および呼吸リハビリテーションを検討する
閉塞性睡眠時無呼吸症	ポリグラフィ/睡眠ポリグラフ検査		<ul style="list-style-type: none"> • AHI > 5: CPAP の使用を検討する • 睡眠衛生指導および飲酒や体重増加等のリスク因子を避けるための患者教育
呼吸不全	パルスオキシメトリー, ABGA		<ul style="list-style-type: none"> • PaO₂ < 60 mmHg: LTOT を検討する • 以下の場合には長期 NPPV を検討する: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 日中自発呼吸時の PaCO₂ > 50 mmHg, または夜間自発呼吸時の PaCO₂ > 55 mmHg⁶²⁾ ◦ 増悪に対する非侵襲的換気療法後, 14 日以上にわたって 53 mmHg を超える高炭酸ガス血症が持続している^{62,66,67)}
肥満	BMI, 生体電気インピーダンス分析		食事療法, 運動療法

ABGA: 動脈血ガス分析, AHI: 無呼吸低呼吸指数, BMI: 肥満度指数, BNP: 脳性ナトリウム利尿ペプチド, CPAP: 持続陽圧呼吸療法, CT: コンピュータ断層撮影, ECG: 心電図検査, LTOT: 長期酸素療法, NPPV: 非侵襲的陽圧換気療法; PaCO₂: 動脈血二酸化炭素分圧, PaO₂: 動脈血酸素分圧, PROMs-D: patient-reported outcome measures for dyspnoea-related behaviour and activity limitation, SABA: 短時間作用性 β_2 刺激薬, UCG: 超音波心エコー検査

measure for dyspnoea-related behaviour and activity limitation (PROMs-D) 等の患者報告アウトカム指標を利用することで, フレイルの患者を層別化するのに効果的であり⁶⁰⁾, JRS ガイドラインにフレイルが盛り込まれるきっかけとなった¹¹⁾。

- 吸入手技と服薬アドヒアランス, 呼吸機能 (気道可逆性試験による喘息の除外等) を確認する。
- 併存疾患を考慮する (表 3)^{60~65)}。
- 後期/終末期 COPD: オピオイド/モルヒネ[‡], 肺容量減少術, 肺移植を検討する。

2 表現型 2: LAMA/LABA 併用療法にもかかわらず引き続き増悪を認め, 血中好酸球数が高値を示す患者

LAMA/LABA を処方しても引き続き増悪が認められる COPD 患者では, バイオマーカーを用いて治療方針を検討することができる^{61,68~70)}。血中好酸球数と増悪歴を組み合わせることで, ICS に対する反応性を予測することができ, さらに呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) 等のマーカーを追加することで, ICS の有益性を推測することができる⁶⁸⁾。また, アレルギー性 (アトピー性) 喘息も診断の選択肢

[‡]: わが国で COPD に適応はない (2024 年 2 月現在)。

表 4 ICS 療法の開始・継続にかかわる検査および治療経過

	支持/Support	不支持/Against
ICS 療法の開始	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息の合併¹⁾ ・ベースラインの血中好酸球数 ≥ 300 個/μL^{1,11,68,70,83)} ・ベースラインの FeNO ≥ 35 ppb^{11,68,70,83)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインの血中好酸球数 < 100 個/μL^{1,11)} ・ベースラインの FeNO < 20 ppb^{68,70,83)} ・肺炎を繰り返す¹⁾ ・慢性気管支感染を示唆する所見 ・マイコバクテリア感染の既往
	支持/Support	不支持 (中止を検討)/Against (consider withdrawal)
ICS 療法の継続	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息の合併¹⁾ ・ベースラインの血中好酸球数 ≥ 100 個/μL (LAMA/LABA でも増悪が持続する場合)¹⁾ ・ベースラインの FeNO ≥ 20 ppb^{68,70,83)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床効果が認められない, または ICS の副作用 (肺炎等) を認める患者¹⁾ ・増悪の頻度が高くなく, 血中好酸球数が $300/\mu\text{L}$ 未満の患者⁴¹⁾

FeNO : 呼気一酸化窒素濃度, ICS : 吸入ステロイド薬, LABA : 長時間作用性 β_2 刺激薬, LAMA : 長時間作用性抗コリン薬, ppb : 10 億分率

として検討し, 免疫グロブリン E (IgE) 検査を行うべきである⁷¹⁾。JRS ガイドラインでは, COPD 患者における喘息病態の確認を目的として, タイプ 2 炎症のバイオマーカーである IgE を測定することを推奨している¹¹⁾。

血中好酸球数の高値は, 増悪歴と組み合わせることで, ICS 療法が有益な患者を特定するための予測バイオマーカーとなる^{72,73)}。ただし, どの程度の血中好酸球数を高値と定義するかについては議論があり^{74~79)}, 好酸球数の閾値を高く設定するとばらつきも大きくなることが報告されている^{80,81)}。GOLD2023 レポートでは, 血中好酸球数が 300 個/ μL 以上で, 頻回または重度の増悪 (年 2 回以上の中等度増悪, または年 1 回以上の入院を要する増悪) を認める患者に対しては, LAMA/LABA に ICS を追加することを推奨している¹⁾。また, LAMA/LABA を使用しても引き続き増悪を認める患者に対しては, 好酸球数の閾値を低く設定 (≥ 100 個/ μL) して ICS の追加を検討することもできる¹⁾。ただし, これらの閾値は正確なカットオフ値として使用されるべきではなく, ICS の有益性をもっとも期待できる患者を特定する目的で使用されるべきである⁸²⁾。

[表現型 2 に対する主要な治療戦略]

- ・ LAMA/LABA への ICS の追加が適応となる。

- ・ さまざまなバイオマーカーについて, ICS の効果を予測するための基準値を用いて検討することが有用である (表 4)^{1,68,69,83)}。
- ・ 高用量の ICS は必ずしも必要ではなく, フォローアップ治療では中用量での使用を検討すべきである。
- ・ 現在の喫煙は FeNO 値を約 30% 低下させ⁸⁴⁾, ICS の効果を損なう可能性がある^{85~87)}。

3 表現型 3 : LAMA/LABA 併用療法にもかかわらず引き続き増悪を認めるが, 血中好酸球数が高くなく, 喘息も合併していない患者

増悪の病態は一様でなく^{88~93)}, 約 50~70% は呼吸器感染症に, 約 10% は環境汚染に起因するが, 約 30% は原因不明である⁹⁴⁾。

血中好酸球数の少ない増悪患者 (すなわち好中球表現型) に対しては, ICS は有益でない。これらの患者における増悪は, 細菌性病原体の増加と関連している場合が多いため⁹⁵⁾, 気道感染の有無の確認および管理とともに, 気管支拡張症や併存疾患の有無を評価することが, この患者表現型では重要である^{61,96,97)}。

膿性喀痰を認める患者では, 好中球性炎症が強く, 細菌性病原体の増加が認められることが知られている⁹⁵⁾。膿性喀痰は, 細菌性と, それ以外の炎症性, ウイルス性, 環境性とを鑑別するための重要な徴候であり^{94,98)}, 連続的な喀痰

培養は、慢性細菌感染患者、とくに特殊な細菌に感染している患者の特定に有用である^{99,100}。気管支拡張症の診断には、胸部高分解能コンピュータ断層撮影(CT)が有用である⁹⁹。COPD患者における気管支拡張症の平均有病率は54.3%と報告されている(報告により4%から72%まで幅がある)^{97,101}。

ウイルス感染と増悪との関連性から、COPD患者ではワクチン接種も重要である。インフルエンザワクチンはすべてのCOPD患者に推奨されるが、肺炎球菌ワクチンは65歳超の患者と重大な併存疾患を有する若年患者に推奨される¹⁾。

[表現型3に対する主要な治療戦略]

- ・胸部CTは、気管支拡張症やその他の病態(細気管支炎等)の特定に推奨される。
- ・膿性喀痰を認める増悪患者や、胸部CTで気管支拡張症を認める患者に対しては、喀痰培養を実施すべきである。
- ・増悪頻度が高く、好酸球数が少ない患者に対しては、ロフルミラスト[§]および/またはマクロライド系抗菌薬[†]の使用を検討してもよい¹⁾。
- ・慢性気管支炎患者に対しては、増悪を抑制するためにロフルミラスト[§]の使用が推奨される。とくに、増悪による入院歴があり、増悪頻度が高く、ベースラインの血中好酸球数が高値を示す患者に推奨される¹⁰²⁾。
- ・気道から病原性微生物が検出された場合は、マクロライド系抗菌薬[†]の長期使用を検討する前に、ターゲットを絞った抗菌薬治療を開始すべきである(ロフルミラスト[§]とマクロライド系抗菌薬[†]はともに副作用や耐性菌を引き起こしやすいため)¹⁰³⁾。
- ・頻繁に細菌性増悪を起こし、緑膿菌等の細菌の定着を認めるとくに管理困難な患者サブグループでは、吸入抗菌薬等による除菌療法が必要になる¹⁰⁴⁾。

増悪頻度が高い患者に対しては、マクロライド系抗菌薬[†]の長期投与を検討してもよい⁶⁴⁾、患者から採取した喀痰の検査を定期的実施して耐性菌の有無を調べ、非結核性抗酸菌が検出された場合には再評価を行うべきである^{64,65)}。現時点では、マクロライド系抗菌薬[†]の投与をどの程度の期間行うべきかについてのコンセンサスは得られていないため、本療法の開始および監視は呼吸器専門医のもとで行うべきである⁶⁵⁾。このような患者に対しては、粘液活性薬の使用を検討してもよい。非結核性抗酸菌症が増加している現状を考慮すると、クラリスロマイシンとの交差耐性のないエリスロマイシンの使用が推奨される¹¹⁾。

本レビューの限界として、国際的ガイドラインと国別ガイドラインの両方を検討対象としたものの、特定の3カ国のレジストリデータを中心に検討を行ったことから、必ずしもすべての集団に外挿できるわけではないことがあげられる。また、これら3カ国間には環境面および臨床面での相違があり、それらが患者の表現型に影響を及ぼしている可能性がある。

結 論

国際的ガイドラインでも国内ガイドラインでも、大多数のCOPD患者に対してLAMA/LABAを使用することが推奨されているにもかかわらず、実臨床データからは、いずれの国でもこの指針を遵守しておらず、ICSが頻繁に過剰使用されていることが示唆される。

現在LAMA/LABAを使用している患者で、引き続き症状や増悪がみられる場合は、現在の治療法の評価と併存疾患への介入をできるだけ早期に検討すべきである。治療ガイドラインに基づき、頻回または重度の増悪を認め、血中好酸球数が高値(300個/ μ L以上)を示す患者、または喘息を合併している患者で、気管支拡張症

[§]: わが国で COPD に適応はなく、未承認である (2024 年 2 月現在)。

[†]: わが国で COPD に適応はなく、クラリスロマイシンが好中球性炎症性気道疾患に対して保険収載されている (2024 年 2 月現在)。

や慢性感染症等の他の治療可能な病態が除外されている場合は、LAMA/LABAにICSを追加することが考慮されるべきである。

【倫理承認と参加同意】 該当なし。

【出版に対する同意】 該当なし。

【筆者の貢献】 すべての筆者が研究の発案・実施・解析および原稿の構想と執筆に関与している。

【資金提供】 筆者らは本論文の作成に対していかなる報酬も受け取っていない。本論文の執筆および編集上の支援業務（投稿を含む）は、Boehringer Ingelheim社からの資金提供を受けて行われた。

【利益相反】 Marc Miravittles は、AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, Menarini, Kamada, 武田薬品工業株式会社, Zambon, CSL Behring, Specialty Therapeutics, Janssen, Grifols, Novartis から講演料を, AstraZeneca, Atriva Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, CSL Behring, Inhibrx, Ferrer, Menarini, Mereo Biopharma, Spin Therapeutics, 小野薬品工業株式会社, Palobiofarma SL, 武田薬品工業株式会社, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Zambon, Grifols からコンサルティング料を, Grifols から研究助成金を受領している。

松永和人は, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chest, 中外製薬株式会社, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Insmad, 杏林製薬株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社, Merck, Novartis, 小野薬品工業株式会社, Pfizer, Sanofi, Thermo Fisher Scientific から講演料を, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chest, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi からコンサルタント料を, Boehringer Ingelheim, Novartis, AstraZeneca から研究助成金を受領している。

Michael Dreher は, Actelion, AstraZeneca, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Hamilton, Heinen und Löwenstein, Intermune, Janssen, Linde, Novartis, Pfizer, Philips Respironics, ResMed, Roche, Weinmann から講演料を, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Hamilton, Janssen-Cilag, Linde, Novartis, Pfizer, Philips Respironics, ResMed, Roche からコンサルティング料を, Linde, Philips Respironics, ResMed から研究助成金を受領している。

【データおよび資料の入手可能性】 該当なし。

【謝辞】 Nucleus Holdings 社の Paul Todd 博士から、メディカルライティングおよび編集に関する支援を受けた。また、Nucleus 社は筆者らの許可を得て本論文を投稿した。本論文のすべての記述および開示事項は、投稿前に筆者らによって確認および承認された。和訳の作成には、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の資金提供のもと、シュプリンガー・ヘルスケアが支援を行った。

文 献

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: 2023 report. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (2024年2月16日閲覧)
- 2) Anzueto A, Miravittles M. Considerations for the correct diagnosis of COPD and its management with bronchodilators. *Chest* 2018;154:242-8.
- 3) Anzueto A, Miravittles M. Pathophysiology of dyspnea in COPD. *Postgrad Med* 2017;129:366-74.
- 4) Anzueto A, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a need for action. *Am J Med* 2018;131:15-22.
- 5) Lavorini F, Janson C, Braido F, Stratelis G, Løkke A. What to consider before prescribing inhaled medications: a pragmatic approach for evaluating the current inhaler landscape. *Ther Adv Respir Dis* 2019;13:1753466619884532.
- 6) Anzueto A, Miravittles M. The role of fixed-dose dual bronchodilator therapy in treating COPD. *Am J Med* 2018;131:608-22.
- 7) Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: updated pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2022;58:69-81.
- 8) Cheng SL, Lin CH. COPD guidelines in the Asia-Pacific regions: similarities and differences. *Diagnosics (Basel)* 2021;11:1153.
- 9) Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée CP, Ewig S, Godnic-Cvar J, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of COPD patients—Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology. *Pneumologie* 2018;72:253-308.
- 10) 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-e69.

- 11) 日本呼吸器学会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン 2022 (第6版). メディカルレビュー社; 2022.
- 12) Yanagisawa S, Ichinose M. Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). *Allergol Int* 2018;67:172-8.
- 13) Montes de Oca M, Lopez Varela MV, Acuna A, Schiavi E, Casas A, Tokumoto A, et al. Incorporating new evidence on inhaled medications in COPD. The Latin American Chest Association (ALAT) 2019. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2020;56:106-13.
- 14) Zatloukal J, Brat K, Neumannova K, Volakova E, Hejduk K, Kocova E, et al. Chronic obstructive pulmonary disease—diagnosis and management of stable disease; a personalized approach to care, using the treatable traits concept based on clinical phenotypes. Position paper of the Czech Pneumological and Phthysiological Society. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020;164:325-56.
- 15) Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Balter M, Beauchesne MF, et al. Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD—2019 update of evidence. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2019;3: 210-32.
- 16) Yang IA, Brown JL, George J, Jenkins S, McDonald CF, McDonald VM, et al. COPD-X Australian and New Zealand guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2017 update. *Med J Aust* 2017;207:436-42.
- 17) Miravittles M, Kawayama T, Dreher M. LABA/LAMA as first-line therapy for COPD: a summary of the evidence and guideline recommendations. *J Clin Med* 2022;11:6623.
- 18) Sposato B, Petrucci E, Serafini A, Lena F, Lacerenza LG, Montagnaniet A, et al. Which LABA/LAMA should be chosen in COPD patients in real life? *Pulm Pharmacol Ther* 2021;1:102076.
- 19) Hurst JR, Gruffydd-Jones K, Biswas M, Guranlioglu D, Jenkins M, Stjepanovic N, et al. Efficacy and safety of LAMA/LABA fixed-dose combination therapies in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of direct and indirect treatment comparisons. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:1529-43.
- 20) Lee HW, Park J, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of exacerbations and mortality among LAMA/LABA combinations in stable chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Respir Res* 2020;21:1-15.
- 21) Lee HW, Kim HJ, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of efficacy and safety between triple (inhaled corticosteroid/long-acting muscarinic antagonist/long-acting beta-agonist) therapies in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Respiration* 2021;100:631-43.
- 22) Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, Youn JH, Malmenäs M, Risebrough NA, et al. Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) triple therapy compared with other therapies for the treatment of COPD: a network meta-analysis. *Adv Ther* 2022;39:3957-78.
- 23) Ferguson GT, Buhl R, De la Hoz A, Bothner U, Voss F, Anzueto A, et al. Safety of tiotropium/olodaterol in COPD: pooled analysis of three large, 52-week randomized clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:A3035.
- 24) Monteagudo M, Nunez A, Solntseva I, Dhalwani N, Booth A, Barrecheguren M, et al. Treatment pathways before and after triple therapy in COPD: a population-based study in primary care in Spain. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2021;57:205-13.
- 25) Miravittles M, Roman-Rodríguez M, Ribera X, Ritz J, Izquierdo JL; OPTI investigator's group. Inhaled corticosteroid use among COPD patients in primary care in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:245-58.
- 26) Izquierdo JL, Moreno D, Gonzalez Y, Paredero JM, Pérez B, Graziani D, et al. Clinical management of COPD in a real-world setting. A big data analysis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2021;57:94-100.
- 27) Lutter JI, Jorres RA, Trudzinski FC, Alter P, Kellerer C, Watz H, et al. Treatment of COPD groups GOLD A and B with inhaled corticosteroids in the COSYCONET cohort—determinants and consequences. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:987-98.
- 28) Graf J, Jorres RA, Lucke T, Nowak D, Vogelmeier CF, Ficker JH. Medical treatment of COPD. *Dtsch Arztebl Int* 2018;155:599-605.
- 29) Buhl R, Criege CP, Kardos P, Vogelmeier C, Lossi N, Mailänder C, et al. A year in the life of German patients with COPD: the DACCORR observational study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11: 1639-46.
- 30) Kardos P, Vogelmeier C, Worth H, Buhl R, Lossi NS, Mailänder C, et al. A two-year evaluation of the 'real life' impact of COPD on patients in Germany: the DACCORR observational study. *Respir Med* 2017; 124:57-64.
- 31) Matsunaga K, Hayata A, Akamatsu K, Hirano T,

- Tamada T, Kamei T, et al. Stratifying the risk of COPD exacerbation using the modified Medical Research Council scale: a multicenter cross-sectional CAP study. *Respir Investig* 2015;53:82-5.
- 32) Oishi K, Hirano T, Hamada K, Uehara S, Suetake R, Yamaji Y, et al. Characteristics of 2017 GOLD COPD group A: a multicenter cross-sectional CAP study in Japan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3901-7.
 - 33) Kobayashi S, Hanagama M, Ishida M, Sato H, Ono M, Yamanda S, et al. Clinical characteristics and outcomes in Japanese patients with COPD according to the 2017 GOLD classification: the Ishinomaki COPD Network Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3947-55.
 - 34) Choi JY, Milne S, Yunus F, Rhee CK, Matsunaga K. Current chronic obstructive pulmonary disease treatment status in Asia: a position statement of the Asian Pacific Society of Respiriology. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2022;85:279-82.
 - 35) Casas A, Montes de Oca M, Menezes AM, Wehrmeister FC, Lopez Varela MV, Mendoza L, et al. Respiratory medication used in COPD patients from seven Latin American countries: the LASSYC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:1545-56.
 - 36) Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE study. *Eur Respir J* 2017;49:1601446.
 - 37) Buhl R, Criece CP, Kardos P, Vogelmeier CF, Kostikas K, Lossi NS, et al. Dual bronchodilation vs triple therapy in the “real-life” COPD DACCORD study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2557-68.
 - 38) Vogelmeier C, Worth H, Buhl R, Criece CP, Lossi NS, Mailänder C, et al. “Real-life” inhaled corticosteroid withdrawal in COPD: a subgroup analysis of DACCORD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:487-94.
 - 39) Worth H, Buhl R, Criece CP, Kardos P, Lossi NS, Vogelmeier CF. GOLD 2017 treatment pathways in ‘real life’: an analysis of the DACCORD observational study. *Respir Med* 2017;131:77-84.
 - 40) Worth H, Buhl R, Criece CP, Kardos P, Mailänder C, Vogelmeier C. The ‘real-life’ COPD patient in Germany: the DACCORD study. *Respir Med* 2016;111:64-71.
 - 41) Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, Janssens W, Pavord I, Rigau D, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J* 2020;55:2000351.
 - 42) Minakata Y, Morishita Y, Ichikawa T, Akamatsu K, Hirano T, Nakanishi M, et al. Effects of pharmacologic treatment based on airflow limitation and breathlessness on daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1275-82.
 - 43) Hayata A, Minakata Y, Matsunaga K, Nakanishi M, Yamamoto N. Differences in physical activity according to mMRC grade in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2203-8.
 - 44) Miravittles M, Garcia-Rivero JL, Ribera X, Galera J, Garcia A, Palomino R, et al. Exercise capacity and physical activity in COPD patients treated with a LAMA/LABA combination: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2022;23:347.
 - 45) Peche R, Attar-Zadeh D, Scullion J, Kocks J. Matching the inhaler to the patient in COPD. *J Clin Med* 2021;10:5683.
 - 46) George M. Adherence in asthma and COPD: new strategies for an old problem. *Respir Care* 2018;63:818-31.
 - 47) Muller T, Moller M, Lucker C, Dreher M. Use of web-based videos in a community pharmacy to optimize inhalation technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:3367-73.
 - 48) Muller T, Muller A, Hubel C, Knipel V, Windisch W, Cornelissen CG, et al. Optimizing inhalation technique using web-based videos in obstructive lung diseases. *Respir Med* 2017;129:140-4.
 - 49) Mahler DA. Peak inspiratory flow rate as a criterion for dry powder inhaler use in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1103-7.
 - 50) Mahler DA. Peak inspiratory flow rate: an emerging biomarker in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1577-9.
 - 51) Mahler DA, Halpin DMG. Peak inspiratory flow as a predictive therapeutic biomarker in COPD. *Chest* 2021;160:491-8.
 - 52) Soler-Cataluna JJ, Pinera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 update diagnosis and treatment of COPD exacerbation syndrome. *Arch Bronconeumol* 2022;58:159-70.
 - 53) Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013;41:1252-6.
 - 54) Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Matera MG. Triple therapy versus dual bronchodilation and inhaled

- corticosteroids/long-acting beta-agonists in COPD: accumulating evidence from network meta-analyses. *Pulm Ther* 2019;5:117–26.
- 55) Calverley PMA, Magnussen H, Miravittles M, Wedzicha JA. Triple therapy in COPD: what we know and what we don't. *COPD* 2017;14:648–62.
 - 56) Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155–61.
 - 57) Eroglu SA, Gunen H, Yakar HI, Yildiz E, Kavas M, Duman D. Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis* 2019;11:1379–86.
 - 58) Marengoni A, Vetrano DL, Manes-Gravina E, Bernabei R, Onder G, Palmer K. The relationship between COPD and frailty: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest* 2018;154:21–40.
 - 59) Vaz Fragoso CA, Enright PL, McAvay G, Van Ness PH, Gill TM. Frailty and respiratory impairment in older persons. *Am J Med* 2012;125:79–86.
 - 60) Oishi K, Matsunaga K, Harada M, Suizu J, Murakawa K, Chikumoto A, et al. A new dyspnea evaluation system focusing on patients' perceptions of dyspnea and their living disabilities: the linkage between COPD and frailty. *J Clin Med* 2020;9:3580.
 - 61) Matsunaga K, Harada M, Suizu J, Oishi K, Asami-Noyama M, Hirano T. Comorbid conditions in chronic obstructive pulmonary disease: potential therapeutic targets for unmet needs. *J Clin Med* 2020;9:3078.
 - 62) Windisch W, Geiseler J, Simon K, Waltersbacher S, Dreher M; on behalf of the Guideline Commission. German National Guideline for treating chronic respiratory failure with invasive and non-invasive ventilation—revised edition 2017: Part 2. *Respiration* 2018;96:171–203.
 - 63) Hirano T, Matsunaga K, Hamada K, Uehara S, Suetake R, Yamaji Y, et al. Combination of assist use of short-acting beta-2 agonists inhalation and guidance based on patient-specific restrictions in daily behavior: impact on physical activity of Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig* 2019;57:133–9.
 - 64) Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:2177–86.
 - 65) Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, Carlucci A, Chatwin M, Clini E, et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J* 2019;54:1901003.
 - 66) Yamaji Y, Oishi K, Hamada K, Ohteru Y, Chikumoto A, Murakawa K, et al. Detection of type 2 biomarkers for response in COPD. *J Breath Res* 2020;14:026007.
 - 67) Hirano T, Matsunaga K. Measurement of blood eosinophils in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2022;62:21–5.
 - 68) Oishi K, Matsunaga K, Shirai T, Hirai K, Gon Y. Role of type 2 inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Med* 2020;9:2670.
 - 69) Tamada T, Sugiura H, Takahashi T, Matsunaga K, Kimura K, Katsumata U, et al. Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2169–76.
 - 70) Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med* 2018;138:21–31.
 - 71) Moran A, Pavord ID. COPD exacerbation phenotypes: the next frontier. *Respirology* 2020;25:230–1.
 - 72) Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, Laub RR, Moberg M, Bech CS, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:699–709.
 - 73) Bafadhel M, Pavord ID, Russell RE. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med* 2017;5:747–59.
 - 74) Matsunaga K, Oishi K, Miravittles M, Anzueto A. Time to revise COPD treatment algorithm. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:2229–34.
 - 75) Singh D. Blood eosinophil counts in chronic obstructive pulmonary disease: a biomarker of inhaled corticosteroid effects. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2020;83:185–94.
 - 76) Kostikas K, Papanthanasou E, Papaioannou AI, Bartziokas K, Papanikolaou IC, Antonakis E, et al. Blood eosinophils as predictor of outcomes in patients hospitalized for COPD exacerbations: a prospective observational study. *Biomarkers* 2021;26:354–62.
 - 77) Miravittles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcázar

- B. Blood eosinophil counts and their variability and risk of exacerbations in COPD: a population-based study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2021;57:13-20.
- 78) Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Driessen JHM, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1402-4.
- 79) Abe Y, Suzuki M, Kimura H, Shimizu K, Takei N, Oguma A, et al. Blood eosinophil count variability in chronic obstructive pulmonary disease and severe asthma. *Allergol Int* 2023;72:402-10.
- 80) Singh D, Agusti A, Martinez FJ, Papi A, Pavord ID, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and chronic obstructive pulmonary disease: a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease science committee 2022 review. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:17-24.
- 81) Matsunaga K, Kuwahira I, Hanaoka M, Saito J, Tsuburai T, Fukunaga K, et al. An official JRS statement: the principles of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement and interpretation of the results in clinical practice. *Respir Investig* 2021;59:34-52.
- 82) Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K, Koarai A, Sugiura H, Minakata Y, et al. Exhaled nitric oxide cutoff values for asthma diagnosis according to rhinitis and smoking status in Japanese subjects. *Allergol Int* 2011;60:331-7.
- 83) Hoonhorst SJ, ten Hacken NH, Vonk JM, Timens W, Hiemstra PS, Lapperre TS, et al. Steroid resistance in COPD? Overlap and differential anti-inflammatory effects in smokers and ex-smokers. *PLoS One* 2014;9:e87443.
- 84) Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:745-56.
- 85) Sonnex K, Alleemudder H, Knaggs R. Impact of smoking status on the efficacy of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ Open* 2020;10:e037509.
- 86) Sapey E, Bafadhel M, Bolton CE, Wilkinson T, Hurst JR, Quint JK. Building toolkits for COPD exacerbations: lessons from the past and present. *Thorax* 2019;74:898-905.
- 87) Zhou A, Zhou Z, Zhao Y, Chen P. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1009-18.
- 88) Lopez-Campos JL, Agusti A. Heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a two-axes classification proposal. *Lancet Respir Med* 2015;3:729-34.
- 89) Hurst JR. Exacerbation phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:625-6.
- 90) MacDonald M, Korman T, King P, Hamza K, Bardin P. Exacerbation phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013;18:1280-1.
- 91) Cen LJ, Zhang XX, Guan WJ. Phenotyping acute exacerbation of COPD: what more can we do for hospitalised patients? *ERJ Open Res* 2021;7:00362-2021.
- 92) Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations: 2: aetiology. *Thorax* 2006;61:250-8.
- 93) Murphy TF, Sethi S. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bacteria and guide to antibacterial selection in the older patient. *Drugs Aging* 2002;19:761-75.
- 94) Armitage MN, Spittle DA, Turner AM. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and impact of pulmonary bacterial colonisation in stable state chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Biomedicines* 2021;10:81.
- 95) Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1465-75.
- 96) Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012;39:1354-60.
- 97) Santos S, Marin A, Serra-Batllés J, de la Rosa D, Solanes I, Pomares X, et al. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: the role of infection and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:515-25.
- 98) Martínez-García MA, Rigau D, Barrecheguren M, García-Ortega A, Nuñez A, Oscullo Yopez G, et al. Long-term risk of mortality associated with isolation of *Pseudomonas aeruginosa* in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:371-82.
- 99) Martínez-García MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J*

- Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:1401-11.
- 100) Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PM, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, et al. Determinants of response to roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. Pooled analysis of two randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:1268-78.
- 101) Martinez-Garcia MA, Miravittles M. The impact of chronic bronchial infection in COPD: a proposal for management. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:621-30.
- 102) De la Rosa Carrillo D, Martinez-Garcia MA, Barreiro E, Taberner Huguet E, Costa Sola R, Garcia-Clemente MM, et al. Effectiveness and safety of inhaled antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A multicentre observational study. *Arch Bronconeumol* 2022;58: 11-21.
- 103) Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:Cd009764.
- 104) Smith D, Du Rand IA, Addy C, Collyns T, Hart S, Mitchelmore P, et al. British Thoracic Society guideline for the use of long-term macrolides in adults with respiratory disease. *BMJ Open Respir Res* 2020;7:370-404.

Secondary Publication

Stepwise Management of COPD: What is Next after Bronchodilation?

Marc Miravittles¹⁾, Kazuto Matsunaga²⁾ and Michael Dreher³⁾

¹⁾*Pneumology Department, University Hospital Vall d'Hebron/Vall d'Hebron Research Institute (VHIR, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus: CIBER de Enfermedades Respiratorias [CIBERES]), Barcelona, Spain*

²⁾*Department of Respiratory Medicine and Infectious Disease, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Yamaguchi, Japan*

³⁾*Department of Pneumology and Intensive Care Medicine, University Hospital Aachen, Aachen, Germany*

Inhaled bronchodilator therapy with long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) and long-acting β_2 -agonists (LABAs) in combination is currently the mainstay of treatment for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Treatment guidelines recommend the addition of inhaled corticosteroids (ICS) to LABA/LAMA only in patients with a history of frequent/severe exacerbations and high blood eosinophil counts, or in those with concomitant asthma. Despite this, real-world data suggest that clinicians are not adhering to this guidance and that ICS are frequently overused. This is possibly due to the incorrect assumption that when LABA/LAMA therapy is not sufficient, adding an ICS to the treatment regimen is the logical next step. In this narrative review, we describe global and country-specific guideline recommendations from Germany, Spain, and Japan and compare these with real-world data on LABA/LAMA and ICS use in clinical practice. We also provide a clinical guide to the use of add-on therapies with LABA/LAMA for different patient phenotypes, including (1) patients still symptomatic (but not exacerbating) despite LABA/LAMA treatment; (2) patients still exacerbating despite LABA/LAMA treatment who have high blood eosinophil counts; and (3) patients still exacerbating despite LABA/LAMA treatment who do not have high blood eosinophils or concomitant asthma.

<2024年2月22日 受稿>