

## 総 説

# Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) の 疾患概念について

石 原 裕

山梨大学医学工学総合研究部循環器・呼吸器内科

**要 旨**：COPD は以前は「慢性気管支炎，肺気腫または両者の併発により惹起される閉塞性換気障害を特徴とする疾患」と定義されていたが，現在では，末梢気道病変と気腫性病変による正常に復することのない気流閉塞を示す疾患，と考えられている。その疾患概念は肺気腫という病理学的に定義される疾患を気流閉塞という病態生理によって臨床的に再定義するために生まれ，気流閉塞の原因とならないことが明らかとなった慢性気管支炎が除かれ，さらに気流閉塞の主座であることが最近明らかとなった末梢気道病変が包含されるに至ったものと捉えることができる。また，COPD における気流閉塞はこれまで非可逆的とされてきたが，気流閉塞の主座が末梢気道であることや疫学調査の結果から，現在では多少の可逆性はあるが正常に復さないことが特徴とされている。COPD では気流閉塞以外にも肺の過膨張やガス交換障害が生じ，さらに，肺局所には炎症が存在し，それに起因する全身の合併症の頻度も高い。他方，患者の呼吸困難や QOL，増悪の頻度は気流閉塞の程度との関連が弱いことも再認識され，症状や増悪の頻度を取り入れた病型分類や包括的な管理方法が模索されている。

**キーワード** COPD, 気流閉塞, 末梢気道, ガイドライン

### I. はじめに

COPD とは chronic obstructive pulmonary disease の略称であり，慢性閉塞性肺疾患と翻訳される。この，‘obstructive (閉塞性)’ という表現がこの疾患を特徴づける重要な部分であり，診断や治療を考える上での拠りどころである。すなわち，診断にはスパイロメトリで閉塞性換気障害を証明することが必須であり，治療の中心は吸入  $\beta_2$  刺激剤や吸入抗コリン剤，徐放性テオフィリン製剤など気管支拡張薬である。しかし，COPD の病態は閉塞性換気障害に留まらず，その包括的な疾患概念が広く認識

されているとは言い難い。また，診断に必須のスパイロメトリは検者の多少の熟練と被検者の大きな協力を要することもあり一般臨床での使用頻度は低く，診断されていない COPD 患者が多数存在することが指摘されている<sup>1)</sup>。

本稿では COPD の診断や治療法選択の根拠となるにもかかわらず，テキストではあまり触れられない疾患概念を，その成立過程や病態生理などから解説し，さらに 2011 年に改訂された国際ガイドラインについても言及したい。

### II. 成立過程からみた疾患概念

労作時の呼吸困難をきたし肺の過膨張（剖検時に肺が虚脱しない）をきたす疾患は 17 世紀ころには知られていたが，これを emphysema

(肺気腫)と記載したのは19世紀のフランスの医師で聴診器の発明者としても知られるLaënnecであった<sup>2)</sup>。因みに、*emphysema*とは膨らむ、息を吹き込んで膨らませる(*blow into*)といった意味であり、語源的には英語の*inflate*に近い。19世紀半ばからスパイロメトリによる肺活量の測定は行われており<sup>3)</sup>、肺気腫において呼出に時間がかかることは20世紀前半に知られるようになった<sup>4)</sup>。この呼出障害の指標として最大吸気から努力呼気する時の1秒量が用いられるようになったのはフランスの薬理学者であったTiffeneau<sup>5)</sup>以降である。

1950年代には抗生物質の出現や労働衛生の改善によりそれまで呼吸器疾患の中心であった肺結核や塵肺が減少する一方で、大気汚染や人口の高齢化、喫煙習慣の広がりによって肺気腫や慢性気管支炎、喘息が注目されるようになった。しかし、これらの疾患は慢性的な咳や痰、呼吸困難という似かよった症状を示すこと、肺気腫は“終末細気管支から末梢の壁の過伸展または壁の破壊による気腔の拡大”という病理所見を根拠とした疾患名にもかかわらず、労作時の呼吸困難があれば病理の裏付けがなくてもしばしば肺気腫と診断されたことなどから、当時これらの診断にはかなりの混乱があったという。この混乱を解消しようとする試みは、1958年のCiba Guest Symposiumに始まった<sup>6)</sup>。ここでは、肺気腫、慢性気管支炎、喘息をまとめて慢性非特異的肺疾患(*chronic non-specific lung disease, CNSLD*)として一括したうえで、これを臨床的な特徴から、*chronic bronchitis*(それまでの慢性気管支炎に相当)と*generalized obstructive lung disease*(気流抵抗の上昇を特徴とする)に分類し、さらに後者を、*intermittent or reversible obstructive lung disease: Asthma*(それまでの気管支喘息に相当)と*irreversible or persistent obstructive lung disease*(肺気腫の臨床像にほぼ相当)に分類することが提案された。これは、病理学的概念である肺気腫という言葉が臨床診断名としては用いないという方針と、生前に閉塞性換気

障害による強い息切れがあっても剖検では気腫性変化の認められない症例があることを踏まえた分類である。

その後、気管支喘息はアトピー素因を背景とした可逆性の気道閉塞をきたす疾患としての理解がすすみ、独立した疾患として扱われるようになったが<sup>7)</sup>、現在でもリモデリングが進み慢性的に閉塞性換気障害をきたすに至った喘息はCOPDとの鑑別が難しい。

CNSLDという概念が提唱されたものの、その中に細分類された3疾患のうち慢性気管支炎と気管支喘息は既存の疾患名と変わりがなかったことから、シンポジウムの報告に述べられている様に、このCiba Guest Symposiumの試みは肺気腫を臨床的な概念として定義しようとしたものであったと改めて認識することができる。ここで*irreversible or persistent obstructive lung disease*とされた疾患に対して1963年には*chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*の名が提案されたが<sup>8)</sup>、その他にも、*chronic obstructive lung disease (COLD)*、*chronic airflow limitation (CAL)*などの名称が提案された。

その後もCNSLDをめぐる混乱は容易には解決しなかった。当時、イギリス学派は慢性の咳による機械的刺激や、過剰な気道分泌に誘発された感染が末梢気道や肺胞の破壊(=気腫性変化)を引き起こすと考え<sup>9,10)</sup>、Ciba Guest Symposiumでの*irreversible or persistent obstructive lung disease*も慢性気管支炎の概念で理解しようと考えていた<sup>11)</sup>。この気道の過分泌が肺胞破壊を引き起こすという考えは、後に複数の疫学調査で否定されたが<sup>12-14)</sup>、当時はほとんど同じ疾患がイギリスでは慢性気管支炎、アメリカでは肺気腫と診断されていることが明らかとなり<sup>15)</sup>、1965年のアメリカ胸部疾患学会(American Thoracic Society; ATS)はこのような病態をCOLD(=COPD)と診断するよう改めて提案した<sup>16)</sup>。

ただし、BurrowやFletcherらもCOPDの病型分類として肺気腫様のtype A、慢性気

管支炎様の type B などに言及したことにより COPD という病名が包括的なものであることを示唆し<sup>15)</sup>、また、詳細が正確に理解されるまで GOLD (= COPD) と診断しようという 1965 年の ATS でのステートメントは<sup>16)</sup>、GOLD (= COPD) という病名が暫定的なものであることを示唆していた。

気道の過分泌が肺泡破壊を引き起こし、閉塞性障害を来すという考えが否定された一方で、気道抵抗の上昇は主に末梢気道で生じていることが病態生理学的手法<sup>17,18)</sup>で明らかとなり、また、病理学的にも末梢気道は炎症と瘢痕化により狭小化し、また、粘液貯留により内腔が閉塞していることが明らかにされ<sup>19,20)</sup>、COPD は末梢気道と肺泡の病態によって閉塞性換気障害を来すと理解されるようになった。

1997 年米国国立心肺血液研究所 (National Heart, Lung, and Blood Institute; NHLBI) と世界保健機構 (World Health Organization; WHO) は共同して COPD に関するワークショップを開催し、そのコンセンサスレポートを 2001 年に発表、これが今日 COPD に関する国際的なガイドラインと見なされるようになった。この中では、COPD はタバコなどの原因が、中枢気道では喀痰の過剰産生を、また、末梢気道～肺泡では気流閉塞、ガス拡散障害などを来した疾患であると説明されているが、慢性気管支炎や肺気腫に細分類する試みはなく、また、暫定的な病名であるようなニュアンスもない。このことは 2006 年、2011 年の改訂<sup>21)</sup>でも引き継がれている。他方、日本呼吸器学会のガイドラインでは、1999 年の第 1 版では慢性気管支炎や肺気腫の病名をもととした定義が示されていたが、2004 年の第 2 版ではこれらの病名は定義から消えている。2009 年の第 3 版の定義では末梢気道病変および気腫性病変が気流閉塞を起こすことが示されているが、その解説では新しく加わった末梢気道病変についての記述は少なく、他方、慢性気管支炎や肺気腫の定義が繰り返されている。

肺気腫を臨床的に定義するべく COPD とい

う概念が考え出されたが、今日では肺の気腫性変化は高分解能 CT (HRCT) により容易に描出可能となり、臨床的に肺気腫と診断することは困難ではなくなってきた。しかし、これまでの知見の集積は、HRCT でも容易に描出できない末梢気道の狭窄が気道抵抗の上昇という COPD の中心的な病態に大きく関与していることを示している。また、少数ながら気腫性変化を伴わない COPD の症例も存在することから、COPD の病態の主座は気腫性変化を伴うものを含めて末梢気道にあるのではないかと考えられるに至っている<sup>20)</sup>。臨床的に末梢気道の変化を評価する方法がない現在では、スパイロメトリの異常を根拠として診断される COPD の概念は HRCT によって診断される肺気腫に取って代わられることは当面はないものと考えられる。

### III. 病態生理からみた疾患概念

#### A. 正常に復することのない閉塞性換気障害

従来 COPD の気流閉塞は非可逆的な肺泡の破壊による末梢気道の虚脱が主因であるため非可逆的であると考えられていた。しかし、HRCT で評価される肺泡破壊の程度と気流閉塞との関連は強いものではなく<sup>22)</sup>、他方、末梢気道の変化—気道断面積に占める粘液の割合や気道壁の厚さ—はいずれも気流閉塞の程度と強く相関することから<sup>19)</sup>、多少可逆性のある末梢気道病変の気流閉塞への関与が大きいことが明らかとなった。また、疫学調査でも有意の可逆性を示す COPD 症例があることが示されたため<sup>23)</sup>、現在 COPD の診断基準は「正常に復することのない気流閉塞」、つまり、気管支拡張剤を吸入した後もスパイロメトリで閉塞性障害が正常化しない、と規定されている。

#### B. 中枢気道病変による痰の産生増加

COPD 患者の中枢気道では気管支粘膜腺の肥大増生、杯細胞の過形成、炎症細胞浸潤などが見られ、COPD の症状の一つである喀痰の

産生がここで行われていることを示している。ただし、既述のように痰の増加が中枢気道において気流閉塞を生じたり、末梢において肺胞を破壊して2次的に気流閉塞を起こしたりすることはない<sup>12-14)</sup>。

### C. 肺の過膨張

安静呼吸位の肺の大きさは拡張しようとする胸郭と、収縮しようとする肺とのバランスで決まるが、肺胞の破壊が進行すると肺の収縮力(弾性収縮力)は減弱し、正常よりも肺が拡張した状態が安静呼吸位となる、つまり、肺は拡張する。この状態から息を吸おうとすると拡張した胸郭を更に拡張しなければならず換気運動は著しく非効率となり、換気に要する努力も増加し、呼吸困難として自覚される。実際、抗コリン剤吸入後の運動耐容能の改善は肺の過膨張の改善と相関することが示されている<sup>24)</sup>。また、肺の過膨張はCOPD患者の死亡の独立した予後因子であることが知られている<sup>25)</sup>。他方、運動時に頻呼吸となると閉塞性換気障害により呼出に時間がかかるため、完全に呼出し終わらないうちに次の吸気が始まる。そのため残気量は漸増し肺はますます膨張する。この現象は動的過膨張と呼ばれ、労作時呼吸困難の一因と考えられている<sup>26)</sup>。

### D. 肺胞の破壊と換気血流不均衡によるガス交換障害

肺胞壁の破壊により隣り合った肺胞がひとつの肺胞になり、それがまた隣とひとつになり、これを繰り返して気腔はさらに拡張し、最終的には正常の肺胞構造はほとんど消失し、血管や一部肥厚した結合織が残存するのみとなる。これは単純レントゲンでは認識できないが、HRCTでは被膜のない低吸収域として認められる。ガス交換の場である肺胞が破壊されれば当然十分なガス交換ができなくなり<sup>27)</sup>、呼吸困難の一因となる。また、末梢気道の障害により換気が不均等となる。換気が足りないところでは静脈血は酸素化されず(シャント効果)、

換気が過剰なところでは無効換気が増える(死腔換気)。

### E. 炎症と全身併存症

気管支喘息が炎症性疾患であるとの理解が進み吸入ステロイドによる抗炎症治療が大きな成果を上げた中で、COPDの炎症性疾患としての側面が注目されるようになった。事実、COPDでは中枢気道から肺胞壁、血管壁に至るまでリンパ球とマクロファージを主体とする炎症細胞浸潤が認められ<sup>28)</sup>、COPDの進行に伴って気道炎症が悪化することも示された<sup>19,29)</sup>。COPDに対する吸入ステロイドの使用は高度の気流閉塞を来している患者や増悪を繰り返している患者では推奨されており、その効果は臨床的に示されているが<sup>30)</sup>、喘息における効果と比べると弱い。

他方、COPD患者のうち呼吸不全で亡くなったのは35%に過ぎず、それ以外は心血管疾患や癌などで亡くなっていたことが明らかとなり<sup>30)</sup>、肺や気道において生じている炎症が全身に悪影響を及ぼしているためと考えられている。事実、COPDではCRPなどの炎症性マーカーが上昇しており、高値の群は予後が不良である<sup>31)</sup>。また、COPDは動脈硬化の独立した危険因子であることが示されている<sup>32)</sup>。

以上をまとめるとCOPDの病態は図1のように説明できる。タバコなどの有害物質の吸入により障害を受けた中枢気道は粘液を過剰に分泌し喀痰を増加させる。末梢気道は粘液貯留や炎症細胞の浸潤による気道壁の肥厚により気流閉塞に加担する。障害を受けた肺胞は破壊され、末梢気道を支えられなくなり気流閉塞に加担すると同時に、ガス交換障害と肺の過膨張を引き起こす。つまり、COPDにおいて閉塞性障害は中心的な病態であるが、ガス交換障害や肺の過膨張、および、中枢気道の変化を含んだ包括的な病態が、咳や痰、労作時呼吸困難などCOPDの症状を引き起こしている。

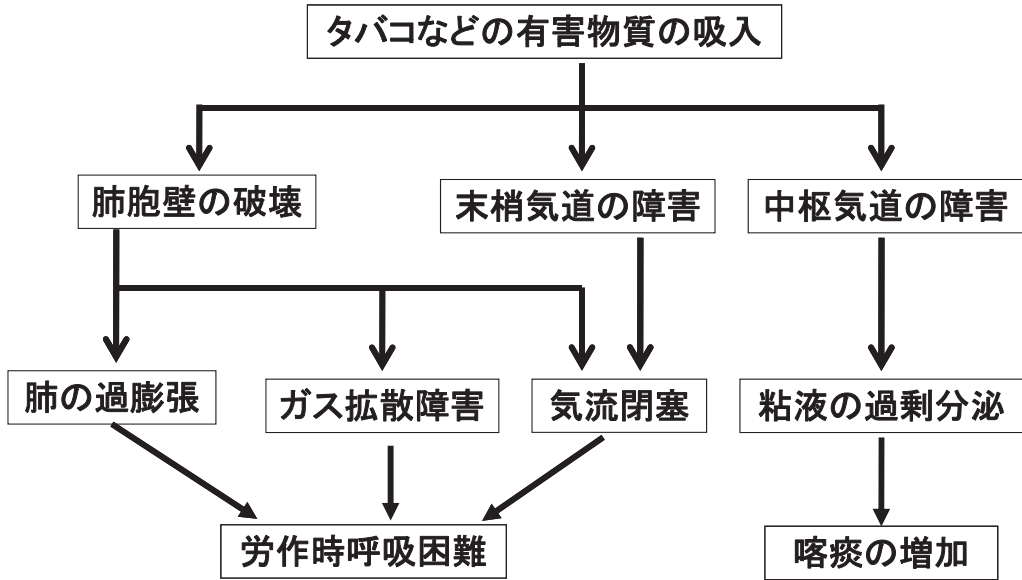


図1. COPD の病態  
解説は本文参照.

表1. 咳, 痰, 息切れをきたす疾患の鑑別診断

閉塞性換気障害	胸部単純レントゲン異常	
	あり	なし
あり	びまん性汎細気管支炎	COPD 気管支喘息 閉塞性細気管支炎 肺リンパ管筋腫症
なし	心不全 肺結核後遺症 間質性肺炎 呼吸器慢性感染症 気管支拡張症	慢性気管支炎 慢性肺血栓栓塞症

#### IV. COPD の診断

COPD の診断は慢性的咳や痰, 呼吸困難をきたす疾患の鑑別診断となる。COPD のレントゲン像として挙げられるのは, 横隔膜の低位平坦化, 肋骨横隔膜角の鈍化, 肺野の透過性の亢進など肺実質の破壊や肺の過膨張を示す所見

であり, 新たに異常陰影が出現するわけではない。したがって, 肺の過膨張が軽度である場合はレントゲンで異常を指摘できないことが多い。レントゲンでの異常所見の有無と, 閉塞性換気障害の有無とを指標にこれらの症状をきたす疾患の鑑別を試みると, 表のようになる (表1)。右上のマトリックスに分類されるものう

ち閉塞性細気管支炎と肺リンパ管筋腫症はごくまれな疾患であるため除外すると COPD と喘息が残る。この両者は典型例では呼吸困難が労作性か (COPD), 発作性か (喘息) で鑑別できる。喘息でリモデリングが進んだため非発作時にも閉塞性障害を来すようになった場合や、喘息と COPD が合併した例では診断が難しいことがある。

## V. 疾患概念の新しい展開


閉塞性換気障害は COPD の中心的な病態であるため、閉塞性換気障害が強くなるに従って症状も悪化するとこれまで考えられてきた。事実、2001 年および 2006 年の GOLD ガイドラインでは COPD の病期分類 (重症度分類) は閉塞性換気障害の程度を基準に決められていた。しかし、COPD の死亡リスク因子として閉塞性換気障害の他にも低酸素血症、高炭酸ガス血症、6 分間歩行距離、呼吸困難の程度、BMI などが知られ、特に、呼吸困難の程度と QOL は閉塞性換気障害の程度より強く死亡と関連することが知られるようになった<sup>33,34)</sup>。そこで重症度の指標として閉塞性障害 (O) だけでなく、BMI (B), 呼吸困難度 (D), 運動耐

容能 (E) をスコア化した BODE インデックスや<sup>35)</sup>、呼吸困難度 (D), 喫煙状況 (S), 急性増悪の頻度 (E) をスコア化した DOSE インデックスが提唱されたが<sup>36)</sup>、一般化するには至らなかった。ヨーロッパでの最近の大規模な疫学調査でも、同程度の閉塞性換気障害であっても症状が軽く、ほとんど増悪を起こさない患者から、強い症状があり、あるいは、たびたびの増悪をきたす患者までいることが確認された<sup>37)</sup>。また、急性増悪は肺機能を悪化させる重要なエピソードであるが<sup>38)</sup>、この調査の結果、増悪を起こすリスク因子として最も大きいのは過去の増悪の頻度であることが明らかにされた<sup>39)</sup>。これらの結果を踏まえて、2011 年に改訂された GOLD<sup>21)</sup> では問診票 (modified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC, 表 2) または COPD Assessment Test (CAT, 図 2) による症状の程度を横軸に、増悪リスク (前年の増悪回数) または閉塞性換気障害 (前年のデータのない患者の場合) を縦軸にした 4 分割表により COPD を 4 つのカテゴリーに分類することが提唱された (図 3)。この分類は “assessment (評価)” と称されており、病期というよりは病型分類といった意味合いが強い。日本呼吸器学会が 2013 年に改訂を予定している COPD ガイ

表 2. 息切れの重症度を評価する修正 MRC 質問票

修正MRC グレード	あてはまるものにチェックしてください(1つだけ)	
0	激しい運動をした時だけ息切れがある。	<input type="checkbox"/>
1	平坦な道を早足で歩いたり、あるいは穏やかな上り坂を歩いたりする時に息切れがある。	<input type="checkbox"/>
2	息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息切れのために立ち止まることがある。	<input type="checkbox"/>
3	平坦な道を約100メートルあるいは数分歩くと息切れのために立ち止まる。	<input type="checkbox"/>
4	息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをするときにも息切れがある。	<input type="checkbox"/>

あなたのお名前:  今日の日付:



**あなたのCOPD(慢性閉塞性肺疾患)の状態は、いかがですか？  
COPDアセスメントテスト(CAT)をやってみましょう！**

この質問表は、COPD(慢性閉塞性肺疾患)の状態が健康と日常生活にどのような影響を与えているか、あなたご自身と主治医の先生が知り、共有するものです。このテストによって、今のCOPDの状態を的確に先生に伝えられ、またテストの点数によって、あなたの状態により合った治療を行うことができるようになります。

下記の各項目に対して、あなたの現在の状態を最も適切に表している所に「✓」印を記入してください。各項目に対して、回答は1つのみ選択してください。

例：私は、とても楽しい (0) (1) (2) (3) (4) (5) 私はとても悲しい

		点数
まったく咳が出ない (0) (1) (2) (3) (4) (5)	いつも咳が出ている	<input type="text"/>
まったく痰がつまった感じがしない (0) (1) (2) (3) (4) (5)	いつも痰がつまっている感じがする	<input type="text"/>
まったく息苦しくない (0) (1) (2) (3) (4) (5)	非常に息苦しい	<input type="text"/>
坂や階段を上っても、息切れがしない (0) (1) (2) (3) (4) (5)	坂や階段を上ると、非常に息切れがする	<input type="text"/>
家での普段の生活が制限されることはない (0) (1) (2) (3) (4) (5)	家での普段の生活が非常に制限される	<input type="text"/>
肺の状態を気にせずに、外出できる (0) (1) (2) (3) (4) (5)	肺の状態が気になって、外出できない	<input type="text"/>
よく眠れる (0) (1) (2) (3) (4) (5)	肺の状態が気になって、よく眠れない	<input type="text"/>
とても元気だ (0) (1) (2) (3) (4) (5)	まったく元気がない	<input type="text"/>
<b>記入後は、先生にお渡しください。</b>		<b>総合点</b> <input type="text"/>

COPDアセスメントテスト(CAT)はCATの®(Service)の登録商標です。©2011 GlaxoSmithKline. 無断転写・複製を禁じます。

図 2. COPD アセスメントテスト (CAT)  
患者が自己記入し、合計点で評価する。

ラインでもこの内容を踏まえた内容になると思われる。

## VI. おわりに

平成 23 年 COPD は日本において死因の第 9 位であり、今後さらに増加することが懸念され

ている。疾患概念の成立過程を知り、病態生理を知るによりこの疾患に対する理解が広がることを期待したい。

## 文 献

- 1) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, *et al.*: COPD in Japan: the Nippon

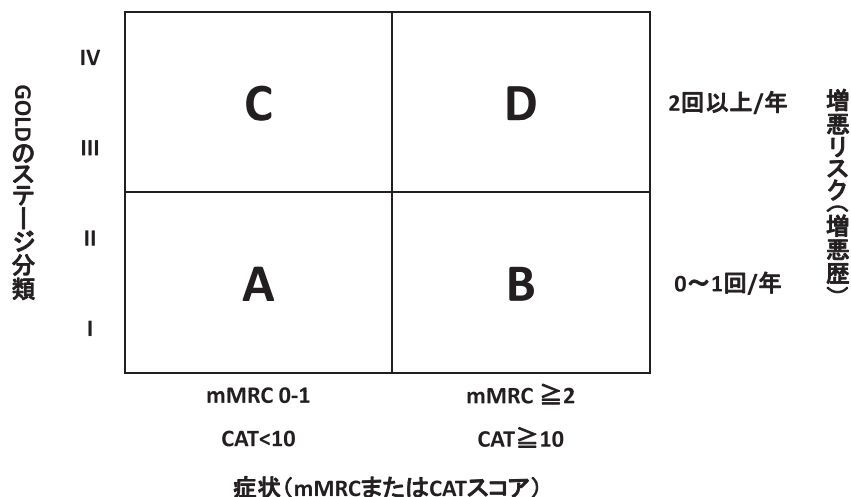


図3. 改訂 GOLD2011 における COPD の評価

症状の評価では、CAT スコアは症状をより包括的に評価するためこれを優先的に使用する。CAT スコアが使用できないときは修正 MRC グレードを用いる。両者を併用する必要はない。増悪リスクは閉塞性換気障害あるいは増悪歴により評価するが、両者が一致しないときはより高いリスクの評価を採用する。

- COPD epidemiology study. *Respirology*, 9: 458–465, 2004.
- 2) Laënnec RTH: A treatise on the diseases of the chest (English translation from the French). T and G Underwood, London, 1821.
  - 3) Hutchinson J: On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Medico-Chirurgical Transactions (London)*, 29: 137–161, 1846.
  - 4) Courmand A, Richards DW Jr, Darling RC: Graphic tracings of respiration in study of pulmonary disease. *Am Rev Tuberc*, 40: 487–516, 1939.
  - 5) Tiffeneau R, Pinelli A: Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire. *Paris Med*, 37: 624–628, 1947.
  - 6) Ciba Guest Symposium: Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax*, 14: 286–299, 1959.
  - 7) ACCP-ATS Joint Committee on Pulmonary Nomenclature: Pulmonary terms and symbols. *Chest*, 67: 583–593, 1975.
  - 8) Williams MH Jr, Seriff NS: Chronic obstructive pulmonary disease. An analysis of clinical, physiologic and roentgenologic features. *Am J Med*, 35: 20–30, 1963.
  - 9) Reid LMCA: Pathology of chronic bronchitis. *Lancet*, i: 275–278, 1954.
  - 10) McLean KH: The pathogenesis of pulmonary emphysema. *Am J Med*, 25: 62–74, 1958.
  - 11) Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purpose. A report to the Medical Research Council by their committee on the aetiology of chronic bronchitis. *Lancet*, 1: 775–779, 1965.
  - 12) Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction. *Brit Med J*, 1: 1645–1648, 1977.
  - 13) Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D: Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidem*, 8: 201–212, 1979.
  - 14) Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, *et al.*: The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis*, 128: 491–500, 1983.
  - 15) Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, Jones HL, Wootliff JS: The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet*, 1: 830–835, 1966.
  - 16) Tsukamura M: Chronic obstructive lung disease. A statement of the committee on therapy. *Am Rev*



- Respir Dis, 92: 513–518, 1965.
- 17) Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM: Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*, 278: 1355–1362, 1968.
  - 18) Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T: Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*, 72: 1016–1023, 1992.
  - 19) Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, *et al.*: The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 350: 2645–2653, 2004.
  - 20) McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, *et al.*: Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 365: 1565–1575, 2011.
  - 21) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2011, <http://goldcopd.org/> (accessed August 30, 2012).
  - 22) Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, Ito Y, Hasegawa M, *et al.*: Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 62: 932–937, 2007.
  - 23) Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, *et al.*: Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*, 31: 742–750, 2008.
  - 24) O'Donnell DE, Lam M, Webb KA: Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 160: 542–549, 1999.
  - 25) Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, *et al.*: Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 171: 591–597, 2005.
  - 26) O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA: Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 164: 770–777, 2001.
  - 27) Sakai N, Mishima M, Nishimura K, Itoh H, Kuno K: An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients. *Chest*, 106: 1319–1325, 1994.
  - 28) Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabri LM: Cellular and structural bases on chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 163: 1304–1309, 2001.
  - 29) Saetta M, Mariani M, Panina-Bordignon P, Turato G, Buonsanti C, *et al.*: Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 165: 1404–1409, 2002.
  - 30) Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, *et al.*: Salmeterol and Fluticasone and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 356: 775–789, 2007.
  - 31) Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, *et al.*: C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 175: 250–255, 2007.
  - 32) Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishikawa N, Haruta Y, *et al.*: Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 179: 35–40, 2008.
  - 33) Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T: Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*, 121: 1434–1440, 2002.
  - 34) Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, *et al.*: Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 166: 680–685, 2002.
  - 35) Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, de Oca MM, *et al.*: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 350: 1005–1012, 2004.
  - 36) Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, *et al.*: Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 180: 1189–1195, 2009.
  - 37) Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, *et al.*: Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*, 11: 122–135, 2010.
  - 38) Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE: Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*, 26: 420–428, 2005.
  - 39) Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, *et al.*: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 363: 1128–1138, 2010.