

特 集

呼吸不全をきたしうるウイルス感染症

慢性呼吸不全患者へのライノウイルス感染

山谷陸雄

キーワード：ライノウイルス，慢性閉塞性肺疾患，急性増悪，気道炎症

I. はじめに

慢性呼吸不全患者へのライノウイルス感染を考える場合、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）と気管支喘息、気管支拡張症などの増悪とライノウイルス感染の関係が対象となる。日本呼吸器学会の『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（以下、COPDガイドライン第4版）』が改訂中であるため、今後若干の内容修正があるかもしれないが、本稿はCOPDと呼吸不全、ライノウイルスを中心に、疫学、呼吸不全の機序、治療法、予防法に関して紹介する（割愛した図表中の文献は参考文献を参照のこと）。

II. 慢性閉塞性肺疾患の増悪と呼吸不全

COPD 症例の呼吸不全が著明となる増悪に関して、COPD ガイドライン第4版から引用すると、COPD の増悪とは、息切れの増加、咳や喀痰の増加、胸部不快感・違和感の出現あるいは増強などを含め、安定期の治療の変更あるいは追加が必要な状態をいう¹⁾。ただし、他疾患（心不全、気胸、肺血栓塞栓症など）の先行の場合を除く。したがって、これまで使用していた治療薬（長時間作用性抗コリン薬や β_2 刺激薬、テオフィリン製剤などの気管支拡張薬；吸入ステロイド薬；喀痰調整薬など）の内容を変更・追加する必要が生じた状態と定義される。

III. 気道感染と COPD の増悪

1. ライノウイルス感染・細菌感染と COPD の増悪

COPD の増悪は気道細菌感染、ウイルス感染、およびオキシダントが主に関与する²⁾。気道ウイルス感染は増悪の23～56%に関与すると報告されている²⁾。検出頻度は報告により異なるが、ライノウイルスの検出頻度が最も高く、検出されたウイルスの中で40～50%を占める。次いでインフルエンザウイルス（5～15%）、RS（Respiratory Syncytial）ウイルス（1～25%）、コロナウイルス（0～32%）などの頻度が多いとされている（表1）²⁻⁶⁾。

また、増悪の40～50%に気道細菌感染が関与すると報告されている。関与する細菌は、やはり報告により異なるが、*H.influenza*（インフルエンザ菌）（40～48%）、*M.catarrharis*（モラクセラ・カタラリス）（12～30%）、*S.pneumoniae*（肺炎球菌）（13～20%）などの検出頻度が高い^{2,4,6-8)}。*K.pneumoniae*（クレブシエラ・ニューモニエ）や*P.aeruginosa*（緑膿菌）などの報告もある。

ウイルス感染単独、あるいは細菌感染単独の検出もあるが、双方を同時に増悪の際に検出する症例も認められる。これはライノウイルスやインフルエンザウイルス感染に伴う二次性細菌感染とみなされている。例えば、Perotin らはライノウイルス感染とインフルエンザ菌やモラクセラ・カタラリスの重感染を報告している⁴⁾。また、Wilkinson らの報告では増悪の際に25%の症例でウイルスと細菌の両方が検出されている⁶⁾。

表1 COPD 増悪を来すウイルスおよび細菌感染 (文献2~8より引用)

ウイルス種・報告者	Seemungal 2001	Perotin 2013	Johnston 2017	Wilkinson** 2017
ライノウイルス	51%	45%	37%	23%
インフルエンザウイルス	12%	15%	6%	5%
RSウイルス	25%	5%	11%	1%
コロナウイルス	9%	0%	32%	7%
パラインフルエンザウイルス	1%	5%	5%	2%
ほかのウイルス*	1%	40%	5%	4%

*メタニューモウイルスを含む ** 喀痰検体数における検出率

細菌種・報告者	Monso 1995	Perotin 2013	Ra 2017	Wilkinson** 2017
モラクセラ・カタラリス	13%	30%	12%	13%
インフルエンザ菌	48%	40%	41%	40%
肺炎球菌	13%	15%	20%	15%
クレブシエラ・ニューモニエ	-	-	5%	-
緑膿菌	1%	-	19%	7%
ほか	-	15%	4%	-

** 喀痰検体数における検出率。“-”は記載なし。

COPDの増悪は気道ウイルス感染および細菌感染で惹起されることが多い。ライノウイルスは検出されたウイルスの中で最も頻度が高い。

2. 気道感染による COPD 増悪の機序

気道上皮はライノウイルスなどのウイルス感染により傷害を受ける。同時に放出された炎症惹起物質は気道平滑筋収縮や気道粘膜浮腫を生じる。また、喀痰分泌促進などにより気道内腔が狭窄・閉塞し、増悪に関与する(図1)^{2,9)}。気道ウイルス感染は気道粘膜線毛輸送系の機能低下、細菌付着受容体発現促進による細菌接着促進、あるいはウイルス感染がもたらす白血球機能低下などを介して二次性細菌感染も惹起する。

細菌感染はニューモリシンなどの毒素を放出するほか、インターロイキン(IL)-8などの種々の炎症惹起物質を介して好中球の活性化を引き起こす。細菌由来の毒素や、好中球から放出されるエラスターゼや活性酸素は気道平滑筋収縮や粘膜浮腫などの気道炎症、喀痰分泌を促し、増悪に関連する(図1)²⁾。肺胞では細胞傷害を引き起こして滲出液の貯留を引き起こす。特に肺胞が破壊される肺気腫では酸素化が損われ、低酸素血症をきたしやすい(図1)。

COPDに気管支喘息を併発する症例があり(Asthma-COPD overlap: ACO)、増悪頻度の増加や増悪の程度の悪化が指摘されている¹⁰⁾。気管支喘息合併症例の増悪では、COPD増悪機序にウイルス感染によるマスト

細胞や好酸球の刺激の機序が加わる(図1)⁹⁾。細胞から放出される化学伝達物質・細胞傷害性蛋白・活性酸素を介して気道平滑筋収縮や気道粘膜浮腫が生じる。COPDや気管支喘息ではウイルス受容体の発現増加やインターフェロンの誘導減少を介して、ウイルスに対する易感染性およびウイルス増殖促進が生じ、増悪機序に関する病態が強く発現すると考えられる^{11,12)}。

IV. COPD 増悪治療法

1. 増悪時の治療・選択薬

COPDガイドライン第4版をもとにすると、増悪時の薬物療法の基本は、ABCアプローチ(抗菌薬: antibiotics、気管支拡張薬: bronchodilators、ステロイド: corticosteroids)が推奨されている(表2)¹⁾。

呼吸困難の増悪に対する第一選択薬は、短時間作用性 β_2 刺激薬(SABA: short-acting β_2 agonist)(プロカテロール; メプチン[®]、フェノテロール; ベロテック[®]など)の吸入である。効果が不十分な時には、短時間作用性抗コリン薬(SAMA: short-acting muscarinic antagonist)の吸入を併用してもよいとされている。これらの治療の前提として、可能な限り長時間作用性抗コリン薬(LAMA: long-acting muscarinic antagonist)

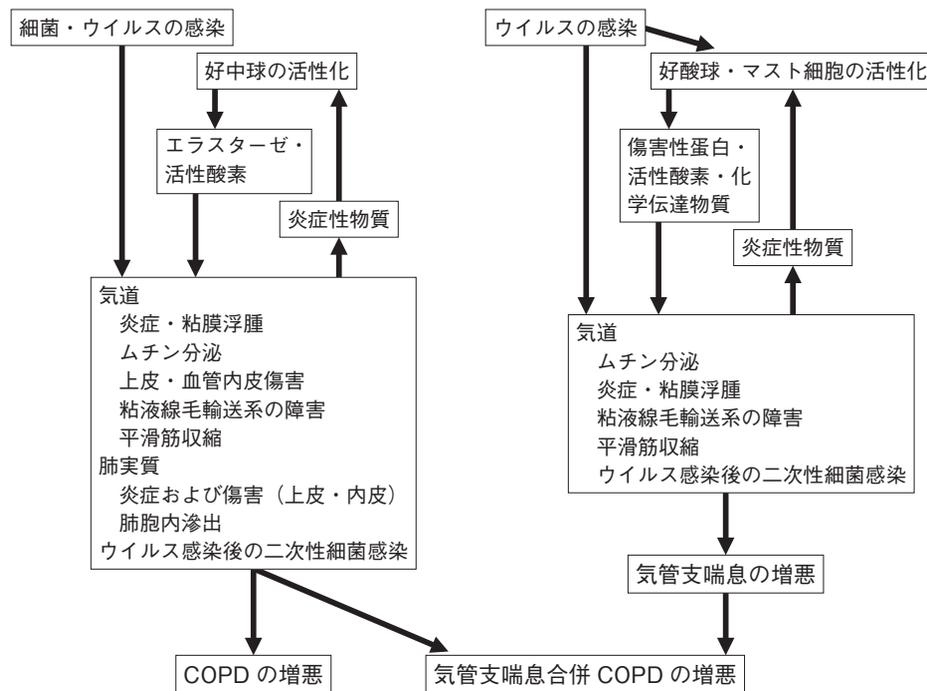


図1 COPD および気管支喘息合併 COPD の急性増悪の機序 (文献1、2、10より引用・作図)
 気道細菌感染およびウイルス感染によって気道炎症・浮腫、喀痰増加、肺胞傷害を生じる。COPDでは好中球性炎症が主体となる。気管支喘息合併 COPD (Asthma-COPD overlap: ACO) ではウイルス感染によるマスト細胞や好酸球の刺激、平滑筋収縮など、気管支喘息発作の機序が加わる。

表2 COPD 増悪急性期の対処法および抗菌薬使用例 (文献1、12より改変)

<p>ABC アプローチ</p> <p>A: Antibiotics 抗菌薬 膿性痰の増加、中等～重症増悪で使用</p> <p>B: Bronchodilators 気管支拡張薬 (短時間作用性) (プロカテロール; メブチン®, フェノテロール; ベロテック® など)</p> <p>C: Corticosteroids ステロイド</p> <p>a. プレドニゾロン 30～40mg/日 7～10日</p> <p>b. 喘息発作合併の場合など、ステロイドの点滴 例; 生理食塩液 100mL + デキサメタゾン 4mg (1時間)</p> <p>長時間作用性気管支拡張薬の併用や継続</p> <p>長時間作用性抗コリン薬</p> <p>長時間作用性β₂刺激薬</p> <p>吸入できない場合 (著者の使用例)</p> <p>貼布型長時間作用性β₂刺激薬</p> <p>スプレーやネブライザーを用いた吸入薬の使用</p>	
<p>COPD 増悪時の抗菌薬の選択例 (著者使用例)</p>	
<p>外来</p>	<p>入院</p>
<p>経口ペニシリン系薬 例: オージェメンチン®</p> <p>経口ニューキノロン系薬 例: ジェニナック®, クラビット®</p>	<p>β-ラクタム/β-ラクタマーゼ阻害薬 例: ゴシン®, ユナシン®</p> <p>第3、4世代セフェム系薬 例: ロセフィン®, ファイストシン®</p> <p>カルバペネム系薬 例: チエナム®, メロベン®, カルベニン®</p> <p>注射用ニューキノロン系薬 例: クラビット®, バシル®, シプロキササン®</p>

対処法は本文に記載。短時間作用性β₂刺激薬、抗菌薬は筆者の使用例を紹介。

表3 NPPVの適応基準と除外基準 (文献1より引用)

NPPVの適応基準	
1.	呼吸補助筋の使用、奇異性呼吸を伴う呼吸困難
2.	pH<7.35 かつ PaCO ₂ >45 Torrを満たす呼吸性アシドーシス
3.	呼吸回数>25回/分
NPPVの除外基準	
1.	呼吸停止、または極端に呼吸循環動態が不安定な患者
2.	患者の非協力
3.	気道確保が必要
4.	頭部・顔面または胃・食道の手術直後
5.	頭部・顔面の外傷または変形

薬剤投与や酸素吸入で呼吸状態が改善しない場合は換気補助療法が必要になる。

や長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA: Long-acting β_2 agonist) を併用・継続する。病状によって患者本人が吸入できない場合は、スパーサーやネブライザーを用いた吸入、あるいは貼布型長時間作用性 β_2 刺激薬 (ツロブテロール; ホクナリン[®]) を使用する (表3)。

2. 抗菌薬による治療

抗菌薬の使用は、喀痰の膿性化が認められる症例や人工呼吸器使用例に奨められる¹⁾。症状の改善や他種の抗菌薬追加頻度の減少が認められている。外来では経口ペニシリン系薬またはニューキノロン系薬 (クラビット[®]、ジェニナック[®]など) の7~14日間の使用が推奨される。入院例では、抗菌薬の経静脈的投与が行われる、病態が改善すれば経口薬に変更してよいとされている。喀痰培養などで起炎菌が同定されるまでは、経験的な抗菌薬の選択が行われる。抗菌薬の選択では、入院例では注射用 β -ラクタム系薬/ β -ラクタマーゼ阻害薬、第3、第4世代セフェム系薬、カルバペネム系薬、ニューキノロン系薬が推奨される。投与期間に関しては明確な基準はないが、3~7日間が目安であり、重症例では使用期間を延長する¹⁾。表2に著者使用例を示した。

3. ステロイドの適応、投与量、投与期間

ステロイドの全身性投与は、安定期の病期がⅢ期以上の増悪症例、入院管理が必要な症例で奨められる¹⁾。喘息発作合併例でも筆者は使用している。ステロイドの全身性投与は、呼吸機能と低酸素血症を改善して回復までの期間を短縮し、早期再発や治療の失敗率を減らす。プレドニゾロン 30~40mg/日の7~10日間の

使用が一般的である¹⁾。表2に使用例を示した。

4. 酸素療法

PaO₂ 60Torr未満、あるいはSpO₂ 90%未満の場合は酸素投与の適応である¹⁾。増悪の際は病状が安定するまで安全域を考え、PaO₂が80Torr以上、SpO₂が95%以上を目標としてもよい。酸素流量は鼻カニューラで0.5~6L/分とする。PaO₂が高すぎるとCO₂ナルコーシスのリスクが高まるが、低酸素状態の是正を優先する。

5. 換気補助療法

十分な薬物療法や酸素療法などを行っていても呼吸状態が改善しない場合は換気補助療法の適応となる。COPDの増悪時における換気補助療法は非侵襲的陽圧換気 (non-invasive positive pressure ventilation: NPPV) が第一選択である¹⁾。NPPVは気管切開することなくマスクを介して換気を行う治療法である。しかし、NPPVの適応外 (表4) やNPPVでも呼吸状態が改善しない場合は侵襲的陽圧換気 (invasive positive pressure ventilation: IPPV) が必要になる。

V. COPD増悪予防からみた薬物療法

1. 薬物療法の基本的な考え方

1) 本邦のガイドライン

労作時呼吸困難症状を呈する患者にLAMAあるいはLABAを単独使用し、症状の強い患者には併用 (LAMA+LABA) あるいはテオフィリンも追加する (COPDガイドライン第4版)¹⁾。頻回の増悪や喘息の合併症例ではLAMA+LABAに吸入ステロイド薬 (ICS: inhaled corticosteroid) や喀痰調整薬を追加する (図2)。ただし、薬剤によって肺炎発症の頻度が上がるとの報告もあり、気管支喘息を合併しないCOPDではICSは慎重に使用される。

2) 国際ガイドライン GOLD2017

国際ガイドライン GOLD2017の治療方針は増悪のリスクと症状、息切れスコアなどをもとに4グループ (A~D) を下記のように設定して薬物治療を提示している (図3)¹³⁾。

- グループA: 「症状、息切れ」が弱い (修正MRC: 0~1, CAT<10) および増悪回数が少ない「増悪回数が1年に0回あるいは1回、入院を要する

表 4 気管支拡張薬および吸入ステロイド薬の COPD 増悪抑制効果 (文献 1、12、14～21、22 より引用・作成)

薬剤名	効果	著者および発表年
Salmeterol (LABA)	プラセボに比べて増悪回数減少	Mahler, 1999
Tiotropium (LAMA)	LABA あるいは ICS による治療に上乗せして効果を判定、14%の増悪回数の減少	Tashkin, 2008
Glycopyrronium (LAMA)	増悪回数減少	D'Urzo, 2011
Glycopyrronium + indacaterol (LAMA + LABA)	Glycopyrronium あるいは tiotropium 単独に比べて 12% および 10% の増悪回数の減少	Wedzicha, 2013
Tiotropium + olodaterol (LAMA + LABA)	Tiotropium 2.5 μg の吸入では olodaterol の増悪抑制上乗せ効果がある。	Buhl, 2015
Formoterol + budesonide (LABA + ICS)	Budesonide の増悪抑制、formoterol の併用で相乗効果	Calverley, 2003
Salmeterol + fluticasone (LABA + ICS)	Salmeterol, fluticasone ともに COPD 増悪抑制併用で相乗効果。ICS で肺炎合併増加	Calverley, 2007
Glycopyrronium + indacaterol vs salmeterol + fluticasone (LAMA + LABA vs ICS/LABA)	Glycopyrronium + indacaterol は salmeterol + fluticasone に比べて増悪回数が減少	Wedzicha, 2016
Tiotropium + formoterol + budesonide (LAMA + LABA + ICS)	Tiotropium 単独に比べて増悪回数が減少	Welte, 2009
Tiotropium + salmeterol + fluticasone (LAMA + LABA + ICS)	ICS (fluticasone) を中断しても 1 年間の増悪頻度は変わらなかった。	Magnussen, 2014

LAMA、LABA、ICS の単剤あるいは併用の増悪抑制効果をまとめた (吸入ステロイド薬などの一部薬物は COPD に対して保険適用外)。Budesonide : プデソニド、fluticasone : フルチカゾン、formoterol : ホルモテロール、glycopyrronium : グリコピロニウム、indacaterol : インダカテロール、olodaterol : オロダテロール、salmeterol : サルメテロール、tiotropium : チオトロピウム。

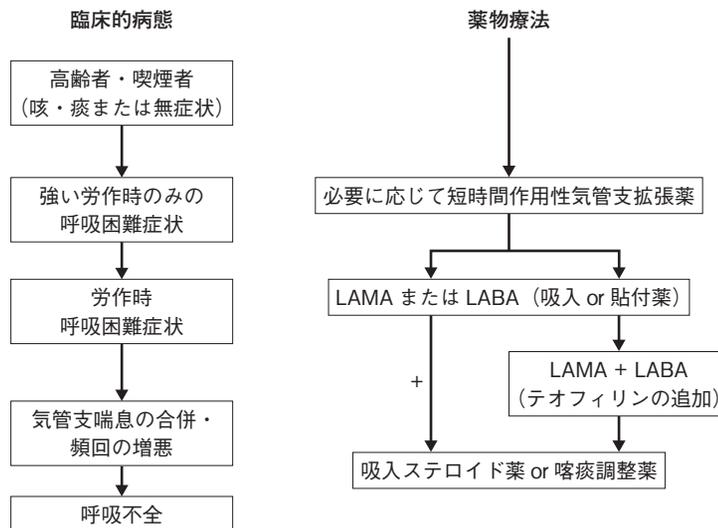


図 2 増悪予防に対する薬物療法の基本的な考え方：本邦のガイドライン第 4 版 (文献 1 より引用・改変)

呼吸困難と増悪の程度に応じて LAMA、LABA、ICS、テオフィリン、喀痰調整薬を上乗せして使用する。

- 増悪がない」
- グループ B : 「症状、息切れ」が強い (修正 MRC ≥ 2 , CAT ≥ 10) および増悪回数が少ない「増悪回数が 1 年に 0 回あるいは 1 回、入院を要する増悪がない」
 - グループ C : 「症状、息切れ」が弱い (修正 MRC :

- 0 ~ 1, CAT < 10) および増悪回数が多い「増悪回数が 1 年に 2 回以上あるいは入院を要する増悪が 1 回以上」
- グループ D : 「症状、息切れ」が強い (修正 MRC ≥ 2 , CAT ≥ 10) および増悪回数が多い「増悪回数が 1 年に 2 回以上あるいは入院を要する増悪が

1回以上]

症状は弱いが増悪回数が多い（1年に2回以上あるいは入院を要する増悪が1回以上）グループCではLAMAを最初に使用し、増悪を防げなかった場合はLABAやICSを追加で使用する。症状と息切れが強く増悪回数の多いグループDにおいて、LAMA+LABA、あるいはLAMA+LABA+ICSを使用する。この3剤をしても増悪が抑えきれない場合に、あるいは症状が持続する場合に既喫煙者に限ってマクロライドの使用を考慮する（図3）¹³。グループDに記載されているPDE4阻害薬は、本邦では未発売である。

2. 安定期管理薬の増悪抑制効果：LAMA、LABA、ICSを中心に

LAMA（チオトロピウムスピリーバ[®]、グリコピロニウム：シープリー[®]など）、LABA（サルメテロール：セレベント[®]、インダカテロール：オンブレス[®]、ホルモテロール：オーキシス[®]など）、ICS（フルチカゾン：

フルタイド[®]、ブデソニド：パルミコート[®]、ベクロメタゾン：キュバル[®]など）、徐放性テオフィリン（テオドール[®]、ユニフィル[®]など）は単独でCOPDの増悪頻度を減少させる（表4）^{1,14~16}。

LAMAとLABAとの併用（グリコピロニウム+インダカテロール：ウルティプロ[®]）は、単剤使用よりも増悪予防効果大きい（表4）¹⁷。チオトロピウム2.5μgの吸入ではオロダテロールの増悪抑制に対する上乗せ効果が報告されている¹⁸。

ICSとLABAの配合薬（ICS/LABA）（フルチカゾン/サルメテロール：アドエア[®]；ブデソニド/ホルモテロール：シムビコート[®]；ベクロメタゾン+ホルモテロールなど）、および、LAMAとICS/LABAとの併用（チオトロピウム+ブデソニド/ホルモテロール）は、LAMAあるいはLABAの単剤使用よりも増悪予防効果が大きい（表4）^{1,19,20}。他方で、LAMA+LABA+ICSを使用の患者でICSを中断しても1年間の増悪頻度が変わらなかったとする報告がある²¹。

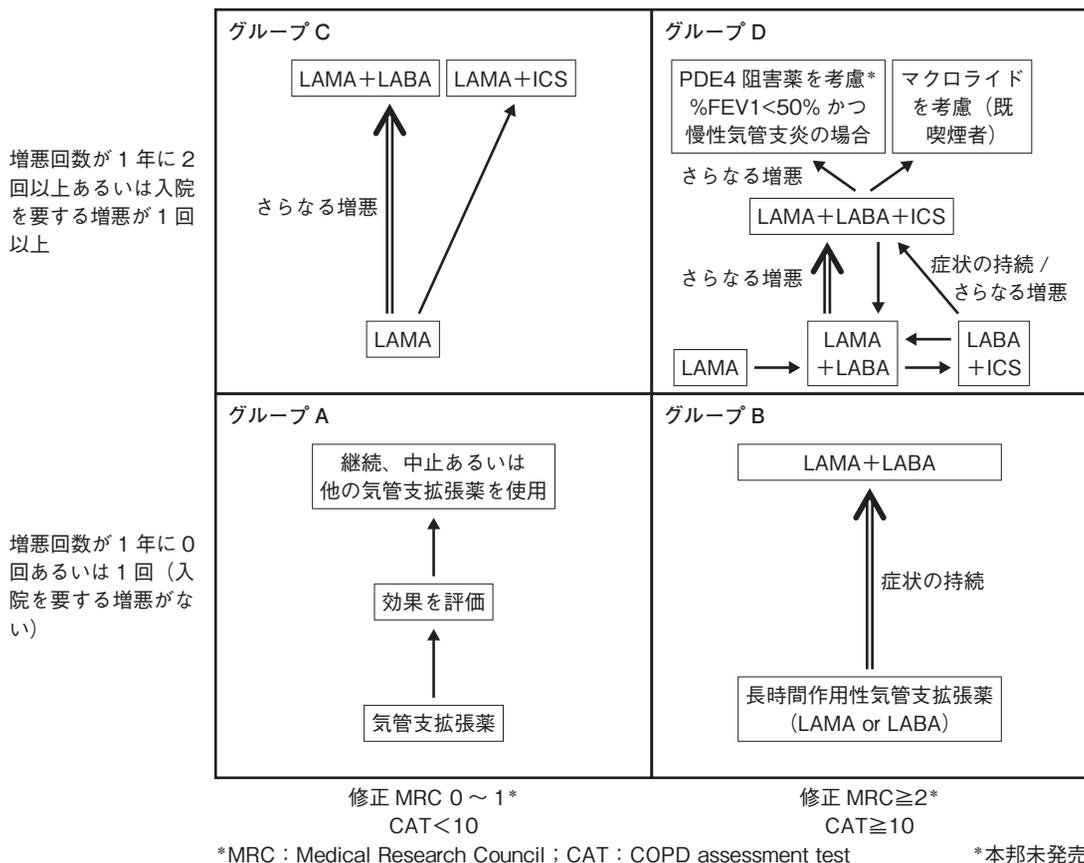


図3 増悪予防に対する薬物療法の基本的な考え方：国際ガイドライン GOLD（文献6より引用・改変）
国際ガイドライン GOLD2017 の治療方針は増悪のリスクと症状、息切れスコア（MRC：Medical Research Council；CAT：COPD assessment test）などをもとに4グループ（A～D）を設定して薬物治療を提示している。

LAMA と LABA の併用（グリコピロニウム＋インダカテロール）が ICS と LABA の併用（フルチカゾン＋サルメテロール）に比べて増悪回数の減少や最初増悪までの期間の延長を認めている。このように、LAMA/LABA の吸入は ICS/LABA に匹敵、あるいは上回る増悪予防効果が示唆されている（表 4）²²⁾。

3. 喀痰調整薬とマクロライド

N-アセチルシステインやカルボシステイン（ムコダイン[®]）、アムプロキソール（ムコソルバン[®]）が COPD の増悪頻度を抑制し、QOL（quality of life）を改善する（図 4）^{1, 12, 23 ~ 25)}。

エリスロマイシン（エリスロシン[®]）やクラリスロマ

イシン（クラリシッド[®]、クラリス[®]）、アジスロマイシンなどの少量長期内服による増悪頻度の減少、外来受診や入院回数の減少、感冒罹患頻度の減少や QOL の改善効果が報告されている（マクロライドは保険適用外；アジスロマイシンは本邦では使用報告が少ない）（図 4）^{1, 2, 12, 26 ~ 30)}。アジスロマイシンの長期投与による耐性菌増加や難聴が指摘されている²⁹⁾。

4. 長期管理薬の生理活性

LAMA や LABA、ICS、喀痰調整薬とマクロライドによる気管支拡張作用、ムチン分泌抑制作用、抗炎症作用、抗ウイルス作用（ライノウイルス、インフルエンザウイルス、RS ウイルスなど）などが増悪抑制に関

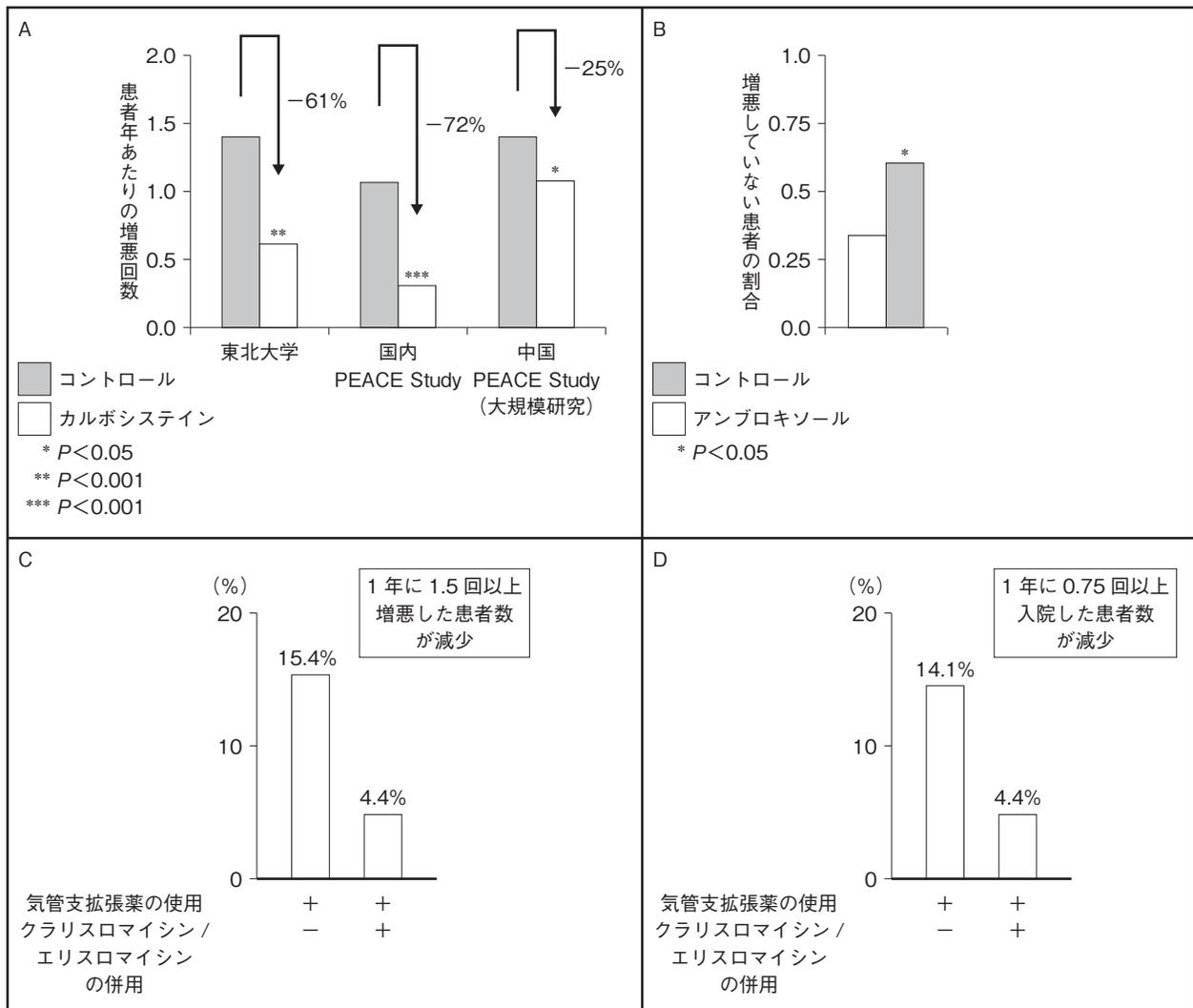


図 4 喀痰調整薬およびマクロライドの増悪抑制作用

上段；A, B：喀痰調整薬のカルボシステイン (A) およびアムプロキソール (B) は増悪回数を減少する。(文献 1, 12, 23, 24 より引用・作成)
 下段；C, D：長期管理薬にマクロライドであるエリスロマイシンあるいはクラリスロマイシンを併用すると増悪頻度は減少し (C)、増悪に伴う入院回数も減少する (D)。(本邦の全国調査を報告した文献 26 より引用・作成)

与すると考えられる^{2, 10, 12, 31}。

VI. おわりに

抗ライノウイルス薬が開発されていないため、COPDの増悪の際は、急性期治療法や呼吸管理法、およびCOPDの長期管理薬を使用した適切な治療が求められる。

COIに関し、著者は、帝人ファーマ㈱から100万円超の奨学寄付金の助成を受けている。また、杏林製薬㈱、大正富山医薬品㈱、富山化学工業㈱3社による寄附講座の教員である。

参考文献

- 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。東京、メディカルレビュー社、2013。
- 2) Yamaya M, Azuma A, Takizawa H, et al : Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2012 ; 40 : 485-94.
- 3) Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al : Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 ; 164 : 1618-23.
- 4) Perotin JM, Dury S, Renois F, et al : Detection of multiple viral and bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease : a pilot prospective study. *J Med Virol.* 2013 ; 85 : 866-73.
- 5) Johnston NW, Lambert K, Hussack P, et al : Detection of COPD exacerbations and compliance with patient-reported daily symptom diaries using a smartphone-based information system. *Chest.* 2013 ; 144 : 507-14.
- 6) Wilkinson TMA, Aris E, Bourne S, et al : A prospective, observational cohort study of the seasonal dynamics of airway pathogens in the aetiology of exacerbations in COPD. *Thorax.* 2017 ; 72 : 919-27.
- 7) Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al : Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 ; 152 : 1316-20.
- 8) Ra SW, Kwon YS, Yoon SH, et al : Sputum bacteriology and clinical response to antibiotics in moderate exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* 2017 July 29. doi : 10.1111/crj.12671.
- 9) Yamaya M : Virus infection-induced bronchial asthma exacerbation. *Pulm Med.* 2012 ; 2012 : 834826. doi : 10.1155/2012/834826.
- 10) Hardin M, Cho M, McDonald ML, et al : The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J.* 2014 ; 44 : 341-50.
- 11) Yamaya M, Nomura K, Arakawa K, et al : Increased rhinovirus replication in nasal mucosa cells in allergic subjects is associated with increased ICAM-1 levels and endosomal acidification and is inhibited by L-carbocysteine. *Immun Inflamm Dis.* 2016 ; 4 : 166-81.
- 12) 山谷陸雄 : COPD 増悪予防からみた薬物療法. *呼吸器内科.* 2017 ; 31 : 567-75.
- 13) Global initiative for Obstructive Lung Disease : GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2017. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> (2018年1月22日閲覧)
- 14) Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P : Combined corticosteroid and long-acting beta (2) -agonist in one inhaler versus long-acting beta (2) -agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ; 9 : CD006829.
- 15) Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al : A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008 ; 359 : 1543-54.
- 16) D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, et al : Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD : the GLOW1 trial. *Respir Res.* 2011 ; 12 : 156.
- 17) Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al : Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK) : a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013 ; 1 : 199-209.
- 18) Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al : Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus monocomponents in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J.* 2015 ; 45 : 969-79.
- 19) Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al : Maintenance therapy with budesonide and formoterol in obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003 ; 22 : 912-9.
- 20) Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al : Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 ; 180 : 741-50.
- 21) Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al : Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014 ; 371 : 1285-94.
- 22) Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al : Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016 ; 374 : 2222-34.
- 23) Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, et al : Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc.* 2006 ; 54 : 378-80.
- 24) Tatsumi K, Fukuchi S, PEACE Study Group : Carbocysteine improves quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc.* 2007 ; 55 : 1884-6.
- 25) Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al : Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study) : a randomised placebo-controlled

- study. *Lancet*. 2008 ; 371 : 2013-8.
- 26) Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, et al : Erythromycin and common cold in COPD. *Chest*. 2001 ; 120 : 730-3.
- 27) Yamaya M, Azuma A, Tanaka H, et al : Inhibitory effects of macrolide antibiotics on exacerbations and hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease in Japan : a retrospective multicenter analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2008 ; 56 : 1358-60.
- 28) Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al : Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 ; 178 : 1139-47.
- 29) Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al : Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011 ; 365 : 689-98.
- 30) Ni W, Shao X, Cai X, et al : Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation : a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 ; 10 : e0121257.
- 31) Yamaya M, Nishimura H, Nadine L, et al : Formoterol and budesonide inhibit rhinovirus infection and cytokine production in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2014 ; 52 : 251-60.