

慢性咳嗽の診断・治療の最前線

藤村 政樹

要 旨

慢性咳嗽とは、「問診，身体所見，胸部単純X線写真やスパイログラフィーなどの一般検査では原因を特定できない8週間以上持続する咳嗽が唯一の症状であるもの」と定義する。本邦における慢性咳嗽の三大原因疾患は，咳喘息（乾性咳嗽），アトピー咳嗽（乾性咳嗽）および副鼻腔気管支症候群（湿性咳嗽）であり，この順に頻度が高い。咳喘息とアトピー咳嗽の病態解明は主に本邦において進められ，治療的診断から病態的診断への過渡期に差し掛かっている。乾性咳嗽の発生機序には，少なくとも以下の二つがある。一つは気管支壁表層に存在する咳受容体の感受性亢進によるものであり，アトピー咳嗽，胃食道逆流による咳嗽，アンジオテンシン変換酵素阻害薬による咳嗽などが該当する。もう一つは気管支壁深層に存在する気管支平滑筋の収縮がトリガーとなるものであり，咳喘息や気管支喘息の咳嗽が該当する。咳嗽は自然軽快や治療抵抗性の場合があり，治療的診断は誤診を招くため，病態的診断への脱却が不可欠である。

[日内会誌 101:2072~2077, 2012]

Key words 治療的診断，病態的診断，アトピー咳嗽，咳喘息

はじめに

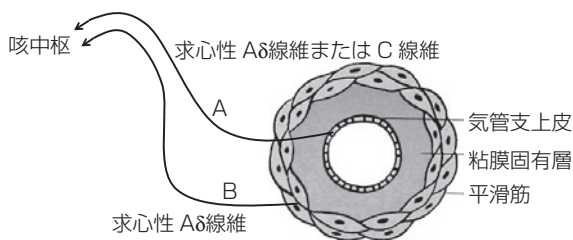
わが国の一般人口における咳嗽の罹患率は約10%である。さらに8週間以上持続する慢性咳嗽の罹患率は2%であるが，医療機関を受診している割合は21.2%に過ぎない¹⁾。その理由の一つに医療者側の咳嗽診療に関する認識不足が挙げられる。また，一般内科診療所を受診する理由として，咳嗽は最も多い愁訴である。わが国では，日本咳嗽研究会を核として20余年に渡って咳嗽診療の体系化と標準化を目指してきたが，未だに一部の臨床医にしか実践されていないのが現状である。しかし，この20余年に渡り咳嗽

の専門家は地道に研究を重ね，エビデンスを蓄積してきた。

1. 慢性咳嗽の定義

慢性咳嗽とは、「問診，身体所見，胸部単純X線写真やスパイログラフィーなどの一般検査では原因を特定できない8週間以上持続する咳嗽が唯一の症状であるもの」と定義する。慢性咳嗽では，95%以上の症例において診断・治療に成功する。

咳嗽には，喀痰を喀出するための生理的咳嗽（防御反応）である湿性咳嗽と，咳嗽が一次的に発症する病的咳嗽としての乾性咳嗽がある。湿



- A: 過剰刺激: 湿性咳嗽, 気道内異物, (マイコプラズマ感染症, 百日咳?)
 反応性亢進 (咳感受性亢進): アトピー咳嗽, 胃食道逆流による咳嗽,
 アンジオテンシン変換酵素阻害薬による咳嗽
- B: 過剰刺激: 気管支喘息
 反応性亢進: 咳喘息

図 1. 咳嗽の発生機序と咳嗽反射の求心経路

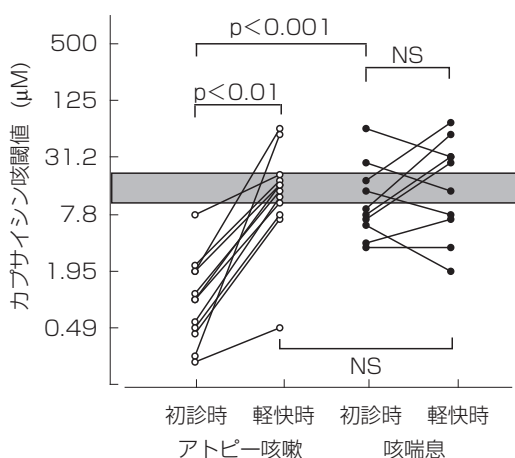


図 2. 咳喘息患者とアトピー咳嗽患者の初診時および咳嗽軽快時のカプサイシン咳感受性

縦軸に最初に 5 回以上咳が誘発されたカプサイシン濃度 (カプサイシン咳閾値) を示した。

■: 正常者 (53 名, 男性 28 名, 女性 25 名) の 95% 信頼範囲

(Fujimura M, et al. J Asthma 31 : 463-472, 1994 より引用.)

Aδ線維の終末か無髄知覚神経であるC線維の終末かは不詳)の感受性亢進によって咳嗽が発生する機序であり, アトピー咳嗽, 胃食道逆流による咳嗽, アンジオテンシン変換酵素阻害薬による咳嗽などが該当する。いずれの原因においても, 治療によって咳嗽が軽快した時には咳受容体感受性も正常化する (図 2)。

もう一つは気道壁深層に存在する気管支平滑筋の収縮がトリガーとなって咳嗽が発生する機序であり, 咳喘息と気管支喘息の咳嗽が該当する (図 3)。咳喘息では, 気管支平滑筋内あるいはその周囲に存在する知覚神経 (Aδ線維) 終末が軽度の平滑筋収縮に対して過剰に反応して咳嗽発作が発生する²⁾。治療によって咳嗽が軽快すると気管支平滑筋収縮に対する過剰な咳嗽反応は正常化する。逆に気管支喘息では, 気管支平滑筋収縮に対する咳嗽反応が鈍化しており³⁾, 高度の平滑筋収縮が咳嗽を発生させると推定されるが, 詳細は不詳のままである。

性咳嗽の診断と治療の標的は気道の過分泌であり, 乾性咳嗽のそれは咳嗽そのものである。

2. 乾性咳嗽の発生機序 (図 1)

少なくとも以下の二つがある。一つは気道壁表層に存在する咳受容体 (有髄知覚神経である

3. 慢性咳嗽の原因・原因疾患

表に列挙した。わが国における慢性咳嗽の三大原因疾患は, 咳喘息(乾性咳嗽), アトピー咳嗽 (乾性咳嗽) および副鼻腔気管支症候群 (湿性咳嗽) であり, この順に頻度が多い (図 4)⁴⁾。

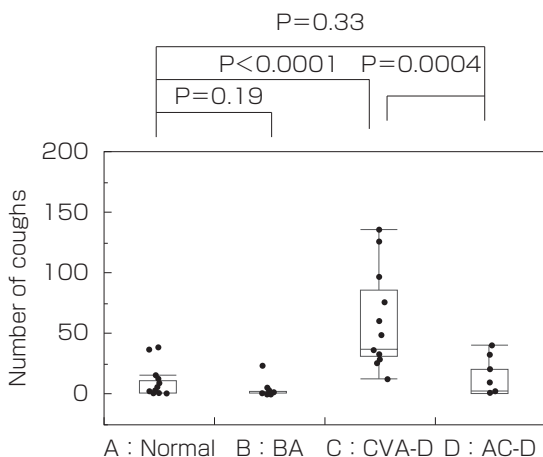


図 3. 弱い気管支平滑筋収縮時 (PC35-PEF40) に誘発される咳嗽数 (回/32分)

BA: 気管支喘息, CVA-D: きびしい基準で診断した咳喘息, AC-D: きびしい基準で診断したアトピー咳嗽

縦軸: PEF40 が 35% 低下 (1 秒量が約 10% 低下に匹敵) した時に 30 分間観察して発生した咳嗽数

さらに頻度は低いが胃食道逆流による咳嗽, タバコによる慢性気管支炎, アンジオテンシン変換酵素阻害薬による咳嗽などが続く。幸いなことに我が国では, 原因・原因疾患が単一である割合が 90% 程度であり, 欧米に比べて診断と治療が容易である。

4. 咳喘息とアトピー咳嗽の病態

両疾患とも好酸球性下気道疾患であるが, 咳嗽の発生機序で述べたように病態は異なる。

咳喘息の基本病態は, 生理学的には気管支平滑筋収縮に対する Aδ 知覚神経終末の反応性亢進であり, 気道壁表層に存在する咳受容体の感受性は関与しない。病理学的には, 誘発喀痰, 生検気管支粘膜, 気管支肺胞洗浄液に好酸球が増加しており, 呼気中一酸化窒素濃度 (eNO) が高値を示すことから, 中枢～末梢気道全体の好酸球性炎症がみられ, その程度は気管支喘息の

それらと同程度である。この末梢気道の好酸球性炎症の存在が, 30% の患者が気管支喘息を発症すること, 一部の患者では不可逆性気流制限をきたすことを説明する。

アトピー咳嗽の基本病態は, 生理学的には気道壁表層に存在する咳受容体感受性が亢進していることであり, 気管支壁深層に存在する気管支平滑筋収縮に対する咳嗽反応は正常である。病理学的には, 誘発喀痰と生検気管・気管支粘膜には好酸球を認めるが, 気管支肺胞洗浄液には好酸球増加はなく, eNO も正常であることから, 中枢気道に局限した好酸球性炎症であり, 咳喘息とは異なる。末梢気道に好酸球性炎症がないので, 気管支喘息を発症せず, 不可逆性気流制限も引き起こさない。

5. 診断

1) 治療的診断

(1) 湿性咳嗽の場合

大部分が副鼻腔気管支症候群なので, 最初にこれを疑う。後鼻漏や咳払いの有無を執拗に訊きだすことが肝要である。上顎洞に陰影があれば確実となるが, 陰影がない場合もある。14 ないし 15 員環マクロライド薬を投与して軽快すれば確定診断となる。本治療が無効で副鼻腔気管支症候群が否定された場合は, 喫煙者であれば慢性気管支炎を, 非喫煙者では気管支漏を疑う。

(2) 乾性咳嗽の場合

服薬歴や職業歴によって薬剤性咳嗽や職業性咳嗽が否定されれば, 咳喘息とアトピー咳嗽を疑う。前述した基本病態を精査して診断するのが理想であるが, 誘発喀痰, eNO, カプサイシン咳感受性検査, メサコリン誘発咳嗽検査はごく一部の専門施設でしか実施できない現状があり, 国際的にも治療的診断に頼らざるを得ないのが実状である。治療的診断に重要なのは, 1)

表. 慢性咳嗽の原因・原因疾患と治療（成人）

原因疾患または原因	咳嗽の性状	特異的治療法
1. 咳喘息	乾性	気管支拡張療法, 吸入ステロイド療法
2. アトピー咳嗽	乾性	ヒスタミンH1-拮抗薬, 吸入ステロイド療法
3. 副鼻腔気管支症候群 (び慢性気管支拡張症など)	湿性	14, 15 員環マクロライド療法, 去痰薬
4. 胃食道逆流	乾性	プロトンポンプ阻害薬, 食事指導
5. 薬剤性	乾性	原因薬剤の中止
6. 慢性気管支炎	湿性	禁煙または刺激物質の除去・回避
7. 気管支漏（ブロンコレア）	湿性	全身性ステロイド療法
8. 心因性・習慣性咳嗽	乾性	心療内科的治療
9. 気管・気管支の腫瘍	不定	摘出, 摘除
10. 気管・気管支の結核	不定	抗結核化学療法
11. 気道内異物	不定	摘出, 摘除
12. 間質性肺疾患	乾性	なし（対症的）
13. その他の稀な疾患・原因		

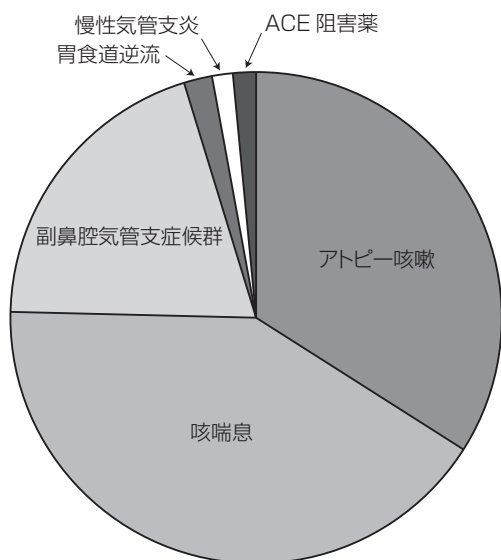


図 4. 北陸 3 県における慢性咳嗽の原因・原因疾患（文献 4 より改変）

頻度の高い疾患から始めることができる, 2) 治療薬の疾患特異性が高い, 3) 治療薬の即効性がある, の 3 点である. 幸いにもわが国では, 咳喘息とその診断的治療薬であるβ2 刺激薬がこれに当たるため, 乾性咳嗽の治療的診断の第一段階は気管支拡張療法となる. 本治療が無効で咳喘息が否定されれば, 第二段階はアトピー咳嗽

を疑って治療的診断を行う. これも否定されれば, 胃食道逆流による咳嗽を疑ってPPI(proton pump inhibitor)を 8 週間投与して治療的診断を進めることになる. これらの治療的診断によっても診断できない場合には, 治療抵抗性の場合や気管・気管支の腫瘍や結核, 気道内異物などの重大な疾患の場合があるため, 専門医に紹介すべきである.

2) 病態的診断

治療抵抗性の場合, 自然軽快する場合, プラセボ効果が出る場合には治療的診断は誤診を招く. 前述したような専門的な検査を駆使して病態的に診断してから治療的に確認するのが理想であり, この方向に脱却すべきである.

6. 治療

治療的診断によって一時的に診断した原因疾患に対して, 咳嗽を止めるための導入療法を行い, 咳嗽が消失すれば確定診断となる. その後, 原因疾患によっては維持療法が必要となる.

β2-刺激薬による診断的治療によって咳喘息と一時的に診断した場合は, 図 5 に示した導入療法を行う. 咳喘息患者の 30~40% は, 数年のう

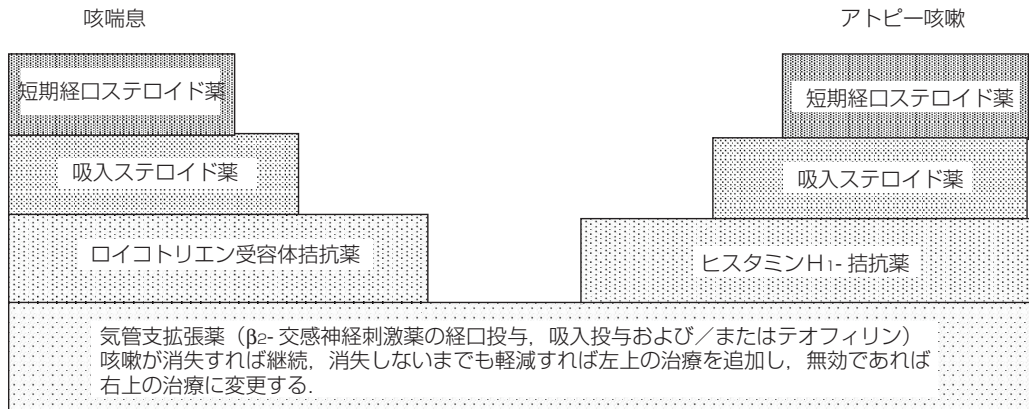


図5. 咳喘息とアトピー咳嗽の治療方針

左側は咳喘息, 右側はアトピー咳嗽の治療である. 稀には両疾患の合併もある. 効果が不十分な時は上方の治療薬を追加する. 症状が軽快した場合, 咳喘息では長期吸入ステロイド療法が推奨されるが, アトピー咳嗽では治療を終了する.

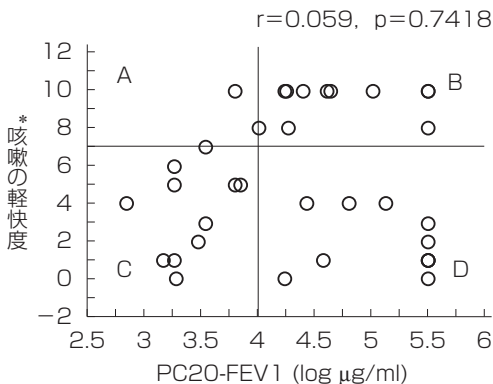


図6. 慢性乾性咳嗽に対する6日間の気管支拡張療法の効果とメサコリン気道過敏性の関係

*初診時の咳嗽の程度を10, 咳嗽の消失を0として, 再診時の咳嗽の程度をスコア化した. スコアが7以下に低下した場合に, 気管支拡張療法が有効と判定した.

C: きびしい基準の咳喘息, C+D: あまい基準の咳喘息

B: きびしい基準のアトピー咳嗽, A+B: あまい基準のアトピー咳嗽

欧米では, A+C: 咳喘息, B+D: 非喘息性好酸球性気管支炎

ちに典型的喘息を発症する. 吸入ステロイド薬

による長期維持療法によって, この喘息発症率は5%までに低下する⁵⁾. ロイコトリエン受容体拮抗薬が咳喘息に有効であることが明らかになりつつある⁶⁾. さらにロイコトリエン受容体拮抗薬はアトピー咳嗽には無効であり⁶⁾, 咳喘息の特異的治療薬となる可能性もある.

気管支拡張療法が無効で咳喘息が否定された場合には, アトピー咳嗽を疑って図5に示した治療を行う. 治療の基本はヒスタミンH1-拮抗薬と吸入ステロイド薬である. 喘息を発症しないので, 維持療法は不要である.

7. 将来への展望

最新の慢性咳嗽の病態・診断・治療について記述してきたが, 咳喘息の疾患概念に関するわが国と欧米との違いが浮き彫りになってきた. 咳喘息の基本病態が軽度の気管支平滑筋収縮に対する咳嗽反応の亢進であり, 平滑筋収縮を解除する気管支拡張療法による治療的診断はまさにこの病態を間接的に実証するものである. したがって, 図6に示したように, わが国では気

文 献

道過敏性とは無関係に気管支拡張療法が有効であるCとDを咳喘息と診断する。しかしながら欧米では、気管支拡張療法を無視して気道過敏性亢進を伴う咳嗽AとCを咳喘息と診断する。咳喘息の病態が解明されてきた現在、わが国の概念が医学的に正当であることが受け入れられる日も近いと期待する。

さらに前述したように、慢性咳嗽の原因疾患の病態が明らかになるにつれて、治療的診断の問題点も明らかになってきた。全ての分野がそうであるように、慢性咳嗽の分野も病態的診断へと脱却しなければならない。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：藤村政樹：講演料 (MSD, 杏林製薬, グラクソ・スミスクライン)

- 1) Fujimura M: Frequency of persistent cough and trends in seeking medical care and treatment-results of an internet survey. *Allergol Int* 2012 (in press).
- 2) Ohkura N, et al: Heightened cough response to bronchoconstriction in cough variant asthma. *Respirology* 2012 (in press).
- 3) Ohkura N, et al: Bronchoconstriction-triggered cough is impaired in typical asthmatics. *J Asthma* 47: 51-54, 2010.
- 4) Fujimura M, et al, Kanazawa Asthma Research Group: Importance of atopic cough, cough variant asthma and sinobronchial syndrome as causes of chronic cough in Hokuriku area of Japan. *Respirology* 10: 201-207, 2005.
- 5) Fujimura M, et al: Comparison of atopic cough with cough variant asthma: Is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 58: 14-18, 2003.
- 6) Kita T, et al: Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough. *Allergol Int* 59: 185-192, 2010.