

アトピー咳嗽と慢性咳嗽診療の体系化

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/4495 |

【総説】

アトピー咳嗽と慢性咳嗽診療の体系化

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学
(旧講座名：内科学第三)

藤 村 政 樹

I. はじめに

8週間以上長引くしつこい咳嗽が唯一の症状である場合を慢性咳嗽と定義するが、近年このような慢性咳嗽を訴えて医療機関を受診する患者が増加している。1990年、Irwinら¹⁾が初めて慢性咳嗽診療の体系化を試みた。彼らの報告では、後鼻漏、胃食道逆流、咳喘息を含む気管支喘息が慢性咳嗽の三大原因疾患とされている¹⁾が、同じ頃の著者らの臨床経験(表1)とは一致しなかった。著者らの臨床経験では、後述するように、副鼻腔気管支症候群、咳喘息、アトピー咳嗽が慢性咳嗽の三大原因疾患である。

アトピー咳嗽とは、既存の疾患概念に当てはまらない多くの患者の診療経験から、著者らが1989年に発表して以来その病態を追求してきた新しい疾患概念である²⁻⁹⁾。発表当時は、金沢の奇病や風土病と批判されたが、十数年の地道な研究と逆輸入作戦によってようやく市民権を得た⁷⁻⁹⁾。すなわち、2003年に国際雑誌の論文タイトルに「atopic cough」を冠することに成功し、2004年6月に日本内科学会雑誌に「アトピー咳嗽」の総説が掲載されるに至った。

アトピー咳嗽を理解するためには、広く認知されている咳喘息(cough variant asthma)¹⁰⁾を十分に認識する必要がある。咳喘息は、 β_2 -交感神経刺激薬(β_2 -刺激薬)やテオフィリンなどの気管支拡張薬が有効な慢性咳嗽を唯一の症状とする病態として登場した¹¹⁾。この疾患概念は、 β_2 -刺激薬には、咳感受性や咳中枢の抑制作用はなく¹²⁾¹³⁾、一般的な咳嗽に対する鎮咳効果を持たないと認識されていた北米から最初に報告された¹¹⁾。本邦では、一部の β_2 -刺激薬が鎮咳薬に分類されており、また有効性の評価が不十分なまま咳嗽患者に処方されていたため、咳喘息に気付くことができなかった背景がある。したがって、気管支拡張薬が有効な咳喘息の認識は咳嗽患者の診療に極めて重要であり、気管支拡張薬が無効なアトピー咳嗽登場の土台となった。

本稿では、新規疾患概念「アトピー咳嗽」の確立を目指して咳喘息と対比して実施してきた臨床研究の一部を紹介し、またアトピー咳嗽の確立に伴う慢性咳嗽診療の体系化についても述べる。

II. アトピー咳嗽に関する臨床研究成績

1. アトピー咳嗽と咳喘息の臨床像

1991年1月から1992年12月までの2年間に、当院呼吸器内科外来を受診したアトピー咳嗽47例と咳喘息37例について、その臨床像をカルテに基づいて後方視的に比較検討した成績に基づいて述べる¹⁴⁾。

1) 発症年齢と性別

アトピー咳嗽では、発症年齢は18から83歳に分布し、その平均土標準偏差は44.8±16.3歳だった。性別では男性17例、

女性30例と圧倒的に女性が多かった。咳喘息では、発症年齢は20から79歳に分布し、その平均は48.9±13.9歳だった。性別では男性7例、女性27例と女性が多かった。発症年齢と性別に関しては、アトピー咳嗽と咳喘息に差はない。

2) 発症時期

アトピー咳嗽と咳喘息には、咳嗽の発症時期に明らかな偏りと差を認めない。

3) 咳嗽発作の時間帯

アトピー咳嗽も咳喘息も、就寝時、夜中から早朝、早朝、起床時の順に多い。

4) 咳嗽の誘因

アトピー咳嗽も咳喘息も、冷気、暖気、受動喫煙、会話、電話、運動が多く、両疾患に大きな差はみられない。

5) アトピー素因

i) アトピー歴

咳喘息では、アトピー疾患の既往歴または合併が34例中26例、家族歴が12例にみられ、両方とも認められなかったのはわずか7例、アトピー咳嗽では、アトピー疾患の既往歴または合併が47例中33例、家族歴が22例にみられ、両方とも認められなかったのは8例と、大部分の患者にアトピー歴を認める。

ii) 検査所見

末梢血好酸球数、喀痰中好酸球、血清IgE値、特異的IgE抗体などのアトピー素因を示唆する検査所見は、種々の頻度で陽性となるが、これだけでアトピー素因をスクリーニングすることは困難である。著者らの成績でも、上記のいずれかが陽性を

表1. 慢性咳嗽の診断と治療のために金沢大学第三内科と石川県立中央病院の呼吸器外来を受診した患者(1990.6.~1992.1)

| | 慢性咳嗽 | 慢性乾性咳嗽 |
|---------------------|-------------|-------------|
| 副鼻腔気管支症候群 | 84 (27.4%) | |
| アトピー咳嗽 | 123 (40.1%) | 123 (58.3%) |
| 咳喘息 | 52 (16.9%) | 52 (24.6%) |
| アトピー咳嗽と咳喘息の合併 | 12 (3.9%) | 12 (5.7%) |
| アトピー咳嗽と副鼻腔気管支症候群の合併 | 11 (3.5%) | |
| 咳喘息と副鼻腔気管支症候群の合併 | 1 (0.3%) | |
| 薬剤性咳嗽 | 6 (2.0%) | 6 (2.8%) |
| 胃食道逆流による咳嗽 | 1 (0.3%) | 1 (0.5%) |
| 肺癌 | 1 (0.3%) | 1 (0.5%) |
| 気管支結核 | 1 (0.3%) | 1 (0.5%) |
| 心因性咳嗽 | 3 (1.0%) | 3 (1.4%) |
| 原因不明 | 12 (3.9%) | 12 (5.7%) |
| 合計 | 307 (100%) | 211 (100%) |

示したのは、咳喘息33例中17例、アトピー咳嗽46例中26例であり、両疾患ともほぼ半数である。

6) 治療成績

咳嗽に対するβ₂-刺激薬(塩酸クレブテロール40μg/日・経口投与+咳嗽発作時プロカテロール20μg/回・吸入投与)、ヒスタミンH₁-拮抗薬(塩酸アゼラスチン4mg/日・経口投与)およびステロイド薬(プレドニゾン20mg/日・経口投与)の効果に関する成績では、ヒスタミンH₁-拮抗薬はアトピー咳嗽患者の43%に著効を示した。ヒスタミンH₁-拮抗薬の効果が不十分なためにステロイド薬を併用した場合は、著効+有効は100%だった。すなわち、アトピー咳嗽では約50%の患者にヒスタミンH₁-拮抗薬が有効であり、残りの患者にはステロイド療法が必要となる。

2. アトピー咳嗽と咳喘息の生理学的所見

1) 気道過敏性と気道可逆性⁴⁾

アトピー咳嗽10例と咳喘息10例を対象とした気道可逆性測定と気道過敏性測定の成績を示す。気道可逆性測定は初診時に実施し、呼吸機能検査終了後にアミノフィリン250mgを点滴静注し、その後2.5mgのサルブタモールを吸入し、さらに30分後に呼吸機能検査を繰り返した。1秒量(FEV₁)の増加率は、アトピー咳嗽では1.8±1.2%、咳喘息では9.0±2.5%であり、後者が有意(p<0.02)に大きかった。しかし、喘息ほど大きくはない。

気道過敏性(PC₂₀-FEV₁; FEV₁が20%減少した時のメサコリン濃度)は、アトピー咳嗽では15.1(GSEM, 1.58)mg/ml、咳喘息では2.63(GSEM, 1.45)mg/mlであり、両群間に有意差(p<0.01)を認めた。しかし、咳喘息の気道過敏性は、軽症喘息よりも正常に近い。

2) 咳感受性⁵⁾

アトピー咳嗽12例と咳喘息10例を対象として、初診時および治療によって咳嗽が軽快した後に測定したカプサイシン咳閾値の成績を図1に示す。初診時のカプサイシン咳閾値(最初に

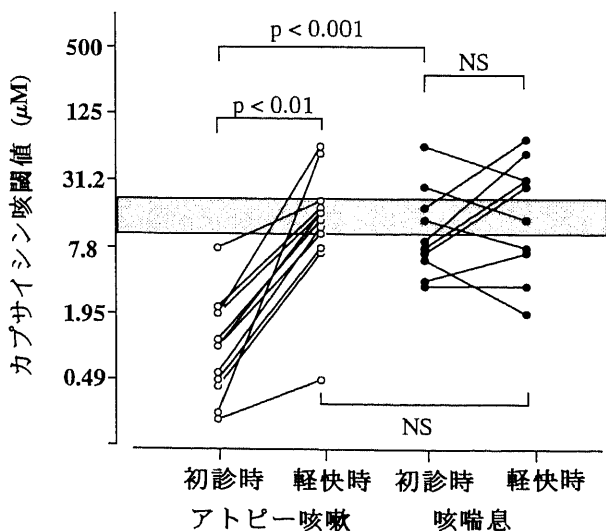


図1. 咳喘息患者とアトピー咳嗽患者の初診時および咳嗽軽快時のカプサイシン咳感受性⁵⁾。縦軸に最初に5回以上咳が誘発されたカプサイシン濃度(カプサイシン咳閾値)を示した。
□: 正常者(53名, 男性28名, 女性25名)の95%信頼範囲。

咳嗽が5回以上誘発されたカプサイシン溶液濃度)はアトピー咳嗽では0.93(GSEM, 1.34)μM、咳喘息では11.4(GSEM, 1.29)μMであり、アトピー咳嗽が有意(p<0.001)に低値だった。治療後のカプサイシン咳閾値は、アトピー咳嗽では12.4(GSEM, 1.43)μMと初診時に比べて有意(p<0.01)に増加したが、咳喘息では14.7(GSEM, 1.43)μMと初診時と変化を認めなかった。

3. アトピー咳嗽の組織学的所見

1) アトピー咳嗽の重症度と気管支生検所見¹⁵⁾

慢性乾性咳嗽の診断と治療を求めて受診したアトピー咳嗽86例の中で、気管支生検を受けることを承諾した18例の成績を示す。18例中9例では、ヒスタミンH₁-拮抗薬によって咳嗽はほぼ完全に軽快した(No 1-9; A群, 軽症例)。残りの9例では、ヒスタミンH₁-拮抗薬の効果は不十分であり、ステロイド薬の追加投与によって咳嗽は完全に軽快した(No 10-18; B群, 重症例)。

気管支生検標本の組織学的検討では、上皮組織の好酸球浸潤は18例中16例に認められた。上皮組織に好酸球浸潤を認めなかった2例はいずれもA群の症例だった。上皮組織の好酸球浸潤の程度は、B群の方が有意(p<0.02)に強かった。18

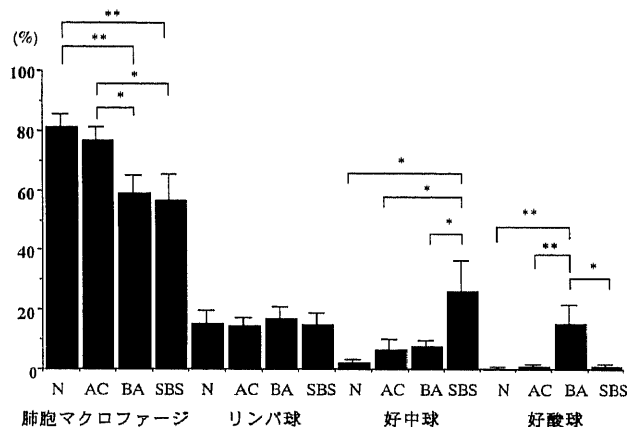


図2. アトピー咳嗽患者(AC), 気管支喘息患者(BA), 副鼻腔気管支症候群患者(SBS), および正常者(N)の気管支洗浄液細胞分画所見。
* p<0.05, ** p<0.01.

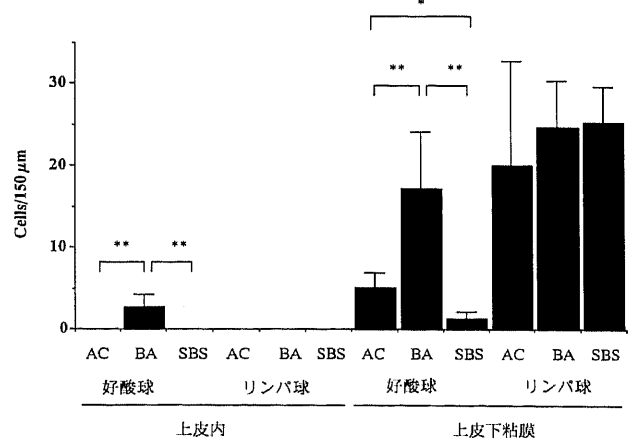


図3. アトピー咳嗽患者(AC), 気管支喘息患者(BA)および副鼻腔気管支症候群患者(SBS)の生検気管支粘膜にみられた好酸球数とリンパ球数。
* p<0.05, ** p<0.01.

例中17例では上皮下にリンパ球の浸潤がみられた。すなわち、アトピー咳嗽では、気管支粘膜に好酸球浸潤があり、その程度は重症ほど強い。

2) アトピー咳嗽, 気管支喘息および副鼻腔気管支症候群の気管支生検所見と気管支肺胞洗浄液細胞所見の比較¹⁰⁾

アトピー咳嗽30例, 気管支喘息14例, 副鼻腔気管支症候群15例の成績を示す。気管支ファイバースコープを右中葉の区域気管支または亜区域気管支に楔入し, 生理食塩水50mlを注入した後低圧で吸引回収する操作を3回繰り返した(bronchoalveolar lavage; BAL)。その後, 気管支生検を実施した。BALで回収された液は, 1回目の回収液を気管支洗浄液(bronchial lavage液; BL), 2回目と3回目の回収液は混合してBAL液として, 別々に検討した。

BL液細胞分画の成績を図2に示した。好酸球比率は喘息でのみ正常者よりも有意に増加していたが, アトピー咳嗽では増加していなかった。好中球比率は副鼻腔気管支症候群でのみ増加していた。BAL液細胞分画でも全く同様な所見だった。

気管支生検標本における上皮内および上皮下粘膜組織への好酸球浸潤の成績を図3に示した。気管支喘息では, 上皮内および上皮下粘膜組織への好酸球浸潤がみられた。一方アトピー咳嗽では, 上皮下粘膜組織への好酸球浸潤がみられた。

3) アトピー咳嗽の気管支生検, 気管支生検および気管支肺胞洗浄所見⁷⁾

本研究の主旨と気管支鏡検査を受けることに同意したアトピー咳嗽8例と肺癌疑いのため気管支鏡検査を実施したが異常を認めなかった正常8例を対象として実施した成績を示す。

生検組織の成績を図4に示す。アトピー咳嗽では, 気管粘膜

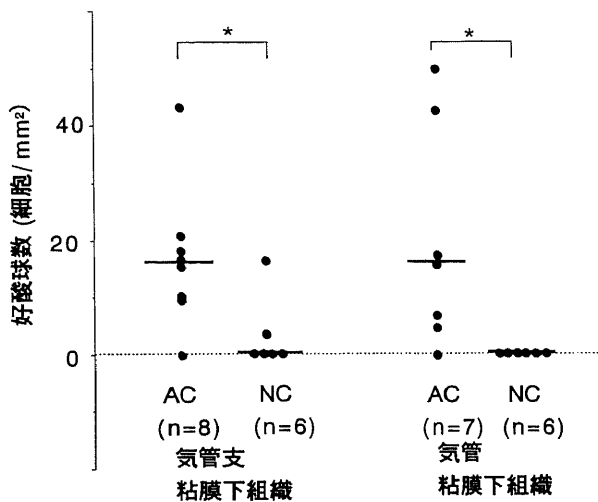


図4. アトピー咳嗽患者から生検した気管および気管支の粘膜下組織中に浸潤する好酸球数
全てのアトピー咳嗽患者では, 少なくとも気管か気管支のいずれか一方に好酸球浸潤がみられた。浸潤好酸球数は, 報告されている喘息や喘息のそれらと比べると少ない。
AC: アトピー咳嗽患者, NC: 正常対照者, *: p<0.05.

固有層に好酸球が7例中6例に認められ, 気管支粘膜固有層には8例中7例に好酸球がみられた。正常者では, 気管支粘膜固有層に6例中2例に少数の好酸球を認めたが, 気管支粘膜固有層には全く好酸球を認めなかった。気管支粘膜および気管支粘膜に浸潤している好酸球数は, アトピー咳嗽が正常者に比べて有意(p<0.05)に多かった。

気管支肺胞洗浄所見では, アトピー咳嗽も正常者も好酸球増加は全くみられず, 両群間に差を認めなかった。

4) 誘発喀痰中細胞所見⁶⁾

アトピー咳嗽20例, 喘息患者17例, 気管支喘息患者31例および正常者26例を対象として実施した高張食塩水吸入による誘発喀痰の検討では, アトピー咳嗽の88.2%, 喘息の66.6%, 気管支喘息の100%に好酸球が検出され, この検出率には差を認めなかった。

4. アトピー咳嗽と喘息の予後

1) 喘息発症に関する予後調査と長期吸入ステロイド療法の効果⁸⁾

初診から2年以上経過したアトピー咳嗽82例と喘息55例を対象とした成績を示す。アトピー咳嗽と喘息は日本咳嗽研究会が定めた診断基準¹²⁾に基づいて診断したが, アトピー咳嗽は24例が確診例, 58例が疑診例だった。喘息は全例が確診例だった。喘鳴を伴う典型的喘息を発症したか否かに関して, カルテに基づいて後方視的に調査した。

喘息では, 典型的喘息の発症は, 長期吸入ステロイド療法実施例では35例中2例に, 未実施例では20例中6例に認められ, 両群間の喘息発症率には有意差(p<0.02)を認めた(表2)。アトピー咳嗽では, 典型的喘息の発症は疑診例の中の1例のみに認

表2. 長期(中央値4年)経過観察した喘息患者とアトピー咳嗽患者における典型的喘息の発症

| | 喘息発症 | | 合計 | |
|---------|------------|-------------|----|------------|
| | あり | なし | | |
| アトピー咳嗽 | | | | |
| きびしい基準 | 0 (0.0%)* | 24 (100.0%) | 24 |] NS |
| あまい基準 | 1 (1.7%)** | 57 (98.3%) | 58 | |
| 合計 | 1 (1.2%) | 81 (98.8%) | 82 | |
| 喘息 | | | | |
| ICS治療あり | 2 (5.7%) | 33 (94.3%) | 35 |] p=0.0140 |
| ICS治療なし | 6 (30.0%) | 14 (70.6%) | 20 | |
| 合計 | 8 (14.5%) | 47 (85.5%) | 55 | |

ICS: 吸入ステロイド, NS: 有意差なし, *p=0.0030, **p<0.0001 vs 吸入ステロイド療法未実施の喘息患者。

表3. 喘息とアトピー咳嗽の相違(まとめ)

| | 喘息 | アトピー咳嗽 |
|------------------------|--------|--------|
| β ₂ -刺激薬の効果 | + | - |
| 気道過敏性亢進 | +(軽度) | - |
| 咳感受性亢進 | - | + |
| 好酸球性気道炎症 | 中樞~末梢 | 中樞 |
| 喘息への移行 | +(30%) | - |
| 不可逆性気流閉塞 | - | - |

2001年)に基づいて原因疾患の診断を行った。検査と治療による診断根拠が揃う前に来院しなくなった患者をdrop outとした。7ヶ月間に248名が登録された。その内72名(29%)がdrop outとなった。したがって十分に診断手順を完遂できた患者は176名であった。この176名中165名(93.7%)に原因疾患の診断と的確な治療が施されていた。それらの診断の内訳を図5に示した。アトピー咳嗽が35.8%, 咳喘息が33.3%, 咳優位型喘息が10.3%, 副鼻腔気管支症候群が25.5%, 胃食道逆流が2.4%を占めていた。すなわち、アトピー咳嗽, 咳喘息, 副鼻腔気管支症候群が慢性咳嗽の三大原因疾患であり、北米とは全く異なることが確認された。

3. 慢性咳嗽の診断と治療の体系化

以上のように、本邦における慢性咳嗽の原因疾患とその頻度が北米や一部の欧州とは異なるため、慢性咳嗽診療の体系化は本邦独自のものが必要となった。そこで1999年に全国の咳嗽専門家(呼吸器内科医, 耳鼻咽喉科医, 薬理学者)による日本咳嗽研究会を組織して討論を繰り返し、2001年に慢性咳嗽診療の体系化の第一歩としてのコンセンサスレポート「慢性咳嗽の診断と治療の指針」¹⁷⁾の発行に漕ぎ着け、2003年には単行本「慢性咳嗽を診る」²¹⁾を発刊した。慢性咳嗽の診断手順を図6に示したが、詳細は前述の書物¹⁷⁾²¹⁾を参照していただきたい。

V. おわりに

新規疾患概念「アトピー咳嗽」の提唱と確立を中心に慢性咳嗽診療の体系化について述べたが、それぞれの原因疾患の病態は十分に解明されていない。金沢を拠点として、より良い診断法と治療法の開発のための病態解明に向けた研究を推進しなければならない。

文 献

- 1) Irwin RS, Curley FJ, French CL Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 141: 640-647, 1990.
- 2) 藤村政樹. アトピー素因を有する咳嗽患者の臨床像—いわゆるアレルギー性気管支炎—. *アレルギーの臨床* 9: 66-69, 1989.
- 3) 藤村政樹, 坂本さゆり, 斉藤元泰, 渡辺 彰, 倉島一喜, 小川晴彦, 西 耕一, 中積泰人. Atopic coughに対するケトチフェンの有用性: 多施設臨床試験. *アレルギーの臨床* 11: 62-68, 1991.
- 4) Fujimura M, Sakamoto S, Matsuda T. Bronchodilator-resistant cough in atopic patients: Bronchial reversibility and hyperresponsiveness. *Intern Med* 31: 447-452, 1992.
- 5) Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic nonproductive cough: In view of effect of bronchodilator therapy. *J Asthma* 31: 463-472, 1994.
- 6) Fujimura M, Songur N, Kamio Y, Matsuda T. Detection of eosinophils in hypertonic saline-induced sputum in patients with chronic nonproductive cough. *J Asthma* 34: 119-126, 1997.
- 7) Fujimura, M., Ogawa, H., Yasui, M, Nishi, K.: Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic non-productive cough. *Clin. Exp. Allergy* 30: 41, 2000.
- 8) Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: Is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 58: 14-18, 2003.
- 9) Fujimura M, Nishizawa Y, Nishitsuji M, Abo M, Kita T, Nomura S. Longitudinal decline in pulmonary function in atopic cough and cough variant asthma. *Clin Exp Allergy* 33: 588-594, 2003.
- 10) Johnson D, Osborn LM. Cough variant asthma: A review of the clinical literature. *J Asthma* 28: 85-90, 1991.
- 11) Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 300: 633-37, 1979.
- 12) Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Matsuda T. Effects of methacholine-induced bronchoconstriction and procaterol-induced bronchodilation on cough receptor sensitivity to inhaled capsaicin and tartaric acid. *Thorax* 47: 441-445, 1992.
- 13) Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Bando T, Kurashima K, Matsuda T. Effect of inhaled procaterol on cough receptor sensitivity to capsaicin in patients with asthma, chronic bronchitis and normal subjects. *Thorax* 48: 615-618, 1993.
- 14) 藤村政樹: 好酸球性気管支炎(アトピー咳嗽: 非喘息性好酸球性気管支炎)の咳受容体感受性亢進のメカニズム. 平成6年度科学研究費補助(一般研究C)研究成果報告書, 1995.
- 15) Fujimura M, Nishi K, Ohka T, Yasui M, Kasahara K. Bronchial biopsy and sequential bronchoalveolar lavage in atopic cough: in view of effect of histamine H1-antagonists. *Allergology International* 49: 135-142, 2000.
- 16) 西 耕一, 雨宮徳直, 水口雅之, 大家他喜雄, 藤村政樹, 松田保. アトピー咳嗽の気管支生検と気管支洗浄液所見の検討. *アレルギー* 43(抄録): 982, 1994.
- 17) 藤村政樹, 内田義之, 新実彰男, 内藤健晴, 塩谷隆信, 西 耕一, 藤森勝也. 藤村政樹 監修 慢性咳嗽の診断と治療に関する指針(改訂版). キタ・メディア, 東京, 2003.
- 18) Niimi, A., Amitani, R., Suzuki, K., Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 11: 1064-1069, 1998.
- 19) 斉藤元泰, 藤村政樹, 中積泰人, 三宅 靖, 柴田和彦, 野村将春, 松田 保. 日本人の慢性湿性咳嗽について: 石川県・富山県が多施設研究結果から. *気管支炎* 17: 588-594, 1995.
- 20) Fujimura M, Abo M, Ogawa H, Nishi K, Kibe Y, Hirose T, Nakatsumi Y, Iwasa K (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* 2004 (submitted)
- 21) 藤村政樹, 新実彰男, 松本久子, ほか: 藤村政樹 編, 慢性咳嗽を診る, 医薬ジャーナル社, 東京, 2003.