A Study on Airway Cough Receptor Sensitivity : Cough Provocation Test

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/2297/8307

咳受容体感受性に関する研究

－咳誘発試験による研究－

金沢大学医学部内科学第三講座（主任：松田　保教授）
坂　本　さゆり

（平成4年1月16日受付）

咳嗽は一般臨床や呼吸器専門外来において最も一般的な呼吸器症状である．しかしながら，咳嗽発生の機序は十分には解明されていない：アンギオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme, ACE) 阻害剤によって誘発される咳嗽，咳喘息およびアトピー咳嗽が，男性よりも女性に多いのはなぜか，また，β_2交感神経刺激薬は一般臨床の場において鎮咳薬として処方されているが，β_2交感神経刺激薬が鎮咳作用を有するか否か，そして，気管支収縮が咳受容体の感受性を亢進させるのか否か．これらの疑問を明らかにするために，咳誘発試験を用いて本研究を実施した．すなわち，気道の咳受容体感受性の指標として，酒石酸あるいはカプサイシン咳閾値を測定した．その結果，非アトピー非喫煙健常者において，酒石酸咳閾値は，男性に比し女性の方が有意に低値を示した．酒石酸咳閾値は，慢性気管支炎患者では健常者に比し有意に低値を示したが，気管支喘息患者と健常者に差はなかった．健常者，気管支喘息患者および慢性気管支炎患者において，酒石酸咳閾値は気道過敏性と相関しなかった．酒石酸咳閾値およびカプサイシン咳閾値は，健常者において，メサコリン吸入による気道収縮によって影響を受けなかった．カプサイシン咳閾値は，β_2交感神経刺激薬である塩酸プロカテロール吸入による気道拡張によって，気管支喘息および慢性気管支炎患者では有意に増加したが，健常者においては変化しなかった．以上の成績は，以下のことを示唆する：(1)酒石酸咳閾値の性差は，ある種の咳嗽が男性よりも女性に多いことを一部説明しうる，(2)気道の咳受容体は，気道過敏性とは独立して咳嗽を誘発する，(3)気道平滑筋トーヌスの変化は，気道の咳受容体感受性に影響しない，(4)β_2交感神経刺激薬吸入は咳受容体感受性に対して直接的効果をもたないが，気管支喘息や慢性気管支炎では，炎症性化学伝達物質の遊離を抑制することによって間接的に咳受容体の感受性を改善する可能性がある．

Key words　咳受容体感受性，酒石酸，カプサイシン，性差，気道過敏性

咳嗽は，最も一般的な呼吸器症状であるが，その発生機序や咳受容体と自律神経系の相互作用に関してはほとんど知られていない．一般に気道の知覚神経系には，有髄神経である刺激受容体と伸展受容体，無髄神経である気管支C線維と肺C線維が存在する．その中で，咳嗽に直接関与しているのは，刺激受容体[1]と気管支C線維[2]とされている．刺激受容体は，機械的刺激やクエン酸および酒石酸などの化学的刺激により刺激を受ける[3]．一方，C線維は，カプサイシンという赤唐辛子の抽出物質により選択的に刺激を受け[4]，サブスタンスPを放出することや，サブスタンスPの吸入によって咳嗽を誘発する[5]ことも既に報告されている．

一般診療の場において，慢性持続性乾性咳嗽を呈する疾患として咳喘息 (cough variant asthma)[6][7]やアンギオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme, ACE) 阻害剤によって誘発される咳嗽[8]がよく知られている．ACE 阻害剤によって誘発させる咳嗽は，内服患者の5～20%に出現するが，男性よりも女性に約2倍多い[8]．また，アトピー素因をもつ咳嗽（アトピー咳嗽[9]または，いわゆる成人のアレルギー性気管支炎[10]患者も女性に多いことが明らかとなりつつあり，大変興味深い．

ところで，喘鳴や呼吸困難とともに咳嗽を主要症状とする気管支喘息は[6][7][11]，慢性気道炎症と気道上皮損傷に起因すると考えられる[12]気道過敏性亢進を基本病態とする[11]．また，気管支喘息の治療薬として一般的なβ_2交感神経刺激剤の吸入やテオフィリン製剤などの気管支拡張剤は，咳嗽を含むこれらの症状の軽減に有効である[6][7]．Salem と Aviado は，咳嗽が局所の気道収縮によって引き起こされる[13]と報告した．蒸留水やプロスタグランジン (prostaglandin, PG) $F_2\alpha$吸入誘発による咳嗽は，喘息患者でも健常者でもフェノテロール吸入により改善し[14]～[16]，クエン酸誘発咳嗽は喘息患者でサルブタモール吸入により抑制され[17]，気管支鏡検査時咳嗽はフェノテロールにより抑制された[18]と報告されている．しかし，一方では気道収縮がなくとも咳嗽が生じる[19]～[21]との報告もある．本邦では急性気管支炎をはじめとする気管支喘息以外のさまざまの咳嗽症例に対して，原疾患の治療にもかかわらず咳嗽が持続する場合，中枢性鎮咳薬や抗コリン薬，β_2交感神経刺激薬，抗アレルギー薬，抗ヒスタミン薬などを対症的に使用しているのが現状であ

Abbreviation: ACE, angiotensin converting enzyme; CT, computed tomography; FEV_1, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; GSEM, geometric standard error of the mean; IgE, immunoglobulin E; MEF_{25}, maximum expiratory flow at 25% FVC on maximum expiratory flow-volume curve; MEFV 曲線, maximum expiratory flow-volume curve; PC_{20}-FEV_1, provocative concentration of

る[22]．さらに，それぞれの薬理作用が異なるにもかかわらず，これら各種薬剤が咳受容体感受性を低下させるか否かはあまり検討されていない．

これら咳嗽の出現には，大きく2つの因子が関与していると考えられる．気道局所における咳誘発物質の遊離や，気道内での物理的・化学的刺激などの咳受容体刺激物質の増加増強と，もう一つに咳受容体の感受性亢進である．咳誘発物質吸入による咳誘発試験は，後者の咳受容体の感受性を評価する方法である．

そこで我々は，咳誘発試験を用いて咳嗽に関する以下の検討を行った．(1)咳受容体の感受性と性差および喫煙の影響．(2)気道過敏性と咳感受性の関係．(3)咳感受性亢進に及ぼす気道平滑筋トーヌスの影響．

対象および方法

I．対　象

健常者は，少なくとも8週間以上呼吸器症状の全くないものとし，喫煙の有無およびアトピー素因の有無によって分けた．アトピー素因者とはアトピー性疾患（気管支喘息，アレルギー性鼻炎，蕁麻疹，湿疹）家族歴や，気管支喘息を除くアトピー性疾患の既往歴や現症を有する者とした．

気管支喘息の診断は以下の3項目を満たすものとした．①繰り返す喘鳴や呼吸困難発作の既往，②気道閉塞の可逆性が医師により確認されている，③気管支拡張剤であるサルブタモール（日本グラクソ株式会社，東京）を定量噴霧式ネブライザー（100μg/l 吸入）で3吸入した後の1秒量（forced expiratory volum in 1 second, FEV_1）が15%以上改善する．

副鼻腔気管支症候群の診断は以下の項目を満たすものとした．① Fletcher の慢性気管支炎の診断基準を満たす，すなわち喀痰を伴う咳嗽が3ヵ月以上，続けて2年以上続いている，②後鼻漏，鼻汁，鼻閉等の症状を認め，理学所見およびレントゲン写真上慢性副鼻腔炎と診断される．

1．実験1（咳閾値の再現性）

非喫煙健康女性9名，平均年令20±1歳（平均±標準誤差）であった．

2．実験2（咳受容体感受性の性差，喫煙の影響）

非アトピー非喫煙健康男性28名，女性23名，非アトピー喫煙健康男性20名で，各群の平均年令は25±1歳，20±1歳，24±1歳であった．

3．実験3（気道過敏性と咳感受性の関係）

i）健常者群ーアトピー素因による影響

全例非喫煙者とし，アトピー素因女性14名，非アトピー素因女性13名，非アトピー素因男性10名であった．平均年令はそれぞれ21±0歳，21±0歳，23±1歳であった．

ii）疾患群

気管支喘息患者13名（男性5名，女性8名）と副鼻腔気管支症

Table 1. Subjects studied in Experiment 3

	Bronchial asthma	Sino-bronchial syndrome	Normal
Male : Female	5 : 8	6 : 7	22 : 27
Age (yo)	48.4±4.0	58.3±3.2	22.0±0.2
FVC (l)	3.57±0.26	3.01±0.20	4.11±0.13
%FVC (%)	112±4	102±4	103±1
FEV_1 (l)	2.41±0.21	2.22±0.14	104±2
$\%FEV_1$ (%)	82±3	89±5	90±1
FEV_1/FVC(%)	67±3	75±3	
Type of disease	Ext ; 6 Int ; 7	with BE ; 7 without BE ; 6	

Data expressed as mean±SEM.
FVC=forced vital capacity, FEV_1=forced expiratory volume in one second, Ext=extrinsic asthma, Int=intrinsic asthma, BE=bronchiectasis.

Table 2. Subjects studied in Experiment 4

Subject No	Age (yo)	Sex	Ht (cm)	FVC (l)	%FVC (%)	FEV_1 (l)	$\%FEV_1$ (%)	FEV_1/FVC (%)	RT-Meth# (mg/ml)
1	20	F	160	3.35	106	3.21	105	96	2.5
2	20	F	155	2.64	86	2.29	78	87	1.25
3	20	F	152	3.47	116	3.35	117	97	40
4	20	F	165	3.49	107	3.24	101	93	40
5	20	F	153	3.03	100	2.91	101	96	20
6	20	F	155	3.17	104	3.04	103	96	40
7	20	F	168	4.22	127	3.65	111	86	80
8	20	F	158	2.99	96	2.87	95	96	40
9	20	F	157	3.02	97	2.88	96	95	1.25
10	20	F	158	3.78	121	3.27	108	87	80
11	20	F	157	2.45	79	2.33	78	95	5.0
12	20	F	158	3.98	128	3.73	124	94	20
13	20	F	163	3.36	104	3.25	103	97	40
14	20	F	168	3.53	106	3.29	100	93	5.0

RT-Meth#=Provocative concentration of methacholine producing 20% or more fall in forced expiratory volume in one second.

methacholine producing a 20% fall in FEV_1; PEFV 曲線，partial expiratory flow-volume curve; PG, prostaglandin; RT-Meth, respiratory threshold of methacholine; TX, thromboxane; プロカテロール，塩酸プロカテロール

候群患者13名（男性6名，女性7名）および非アトピー健常者49名（男性22名，女性28名）の3群とした．全例が非喫煙者で，平均年令はそれぞれ，48±4歳，58±3歳，22±0歳であった（表1）．気管支喘息患者において，アレルゲン皮内テストあるいは特異的免疫グロブリンE（immunoglobulin E, IgE）抗体が陽性である外因型は男性3名，女性3名であった．アレルギー歴，家族歴，および特異的IgE抗体が陰性である内因型は男性2名，女性5名であった．副鼻腔気管支症候群13名のうち7名は，胸部レントゲン写真，胸部コンピューター断層像（computed tomography, CT），気管支鏡検査および気管支造影の施行で，びまん性気管支拡張症と診断された．5名は，慢性単純性気管支炎，残り1名は慢性閉塞性気管支炎と診断された．

4．実験4（咳感受性亢進に及ぼす気道平滑筋トーヌスの影響－気道収縮による咳感受性の変化）

非喫煙健康女性20名で，平均年令20±0歳であった（表2）．

5．実験5（咳感受性亢進に及ぼす気道平滑筋トーヌスの影響－気道拡張による咳感受性の変化）

i）健常者群

非喫煙健康女性8名で，平均年令は20±0歳であった．

ii）疾患群

気管支喘息は14名（男性7名，女性7名）で平均年令は57±5歳であった．アレルゲン皮内テスト陽性あるいは特異的IgE抗体陽性である外因型は6名（男性3名，女性3名），上記テスト陰性でアレルギーの家族歴も認められない内因型は8名（男性4名，女性4名）であった．アメリカ胸部疾患学会の診断基準[23]に合致する慢性気管支炎患者は13名で平均年令は67±8歳であった．健常者は20名で平均年令は21±1歳であった．

Ⅱ．咳閾値測定

1．測定方法

咳閾値測定は，流量0.21ml/minのベネット ツイン ネブライザー（3012-60cc, Puritan-Bennett Company, Carlsbad, California U. S. A.）を用いて，まず生理食塩水を15秒間吸入し咳が出ないことを確認した後，咳誘発物質溶液を低濃度より15秒間吸入し，その後45秒間観察した．咳が誘発されない場合には次の濃度の溶液を吸入した．これを順次行ない，5回以上咳が出たときの濃度をその被験者の咳閾値とした．これらの吸入は鼻挟みを用いて，安静口呼吸で行なった．

2．咳誘発物質

酒石酸（和光純薬工業株式会社，東京）およびカプサイシン（Sigma Chemical Company, ST. Louis, U. S. A.）を用いた．酒石酸は，生理食塩水に溶解し，0.156，0.312，0.625，1.25，2.5，5，10，20，40，80%溶液を作製した．カプサイシンは，10%無水エタノール（和光純薬工業株式会社），10% polyoxyethylene sorbitan mono-oleate (Sigma Chemical Company)，生理食塩水に溶解し1×10^{-2} mol溶液を作製したのち，さらに生理食塩水で希釈し0.32，0.64，1.22，2.44，4.88，9.76，19.5，39.0，78.1，156μmol溶液を用意した．

Ⅲ．気道過敏性測定

5 l/minで作動させたDevilbiss 646ネブライザー（Devilbiss Company, Somerset, Pennsylvania, U. S. A.）を用いて，0.04，0.08，0.16，0.31，0.63，1.25，2.5，5，10，20，40，80，160mg/mlまでのメサコリン（Sigma Chemical Company）溶液を2分間吸入（0.28ml/2 min）負荷し呼吸機能測定を施行した．FEV_1が20%減少したときのメサコリン誘発濃度（provocative concentration of methacholine producing a 20% fall in FEV_1, PC_{20}-FEV_1）を幾何学的に算出して気道過敏性の指標とした．

Ⅳ．呼吸機能測定

呼吸機能の指標として努力肺活量（forced vital capacity, FVC），FEV_1を測定した．部分および最大呼出フローボリューム曲線の測定は，Barnesら[24]の方法に従って，ローリングシール型ドライスパイロメーター（Transfer test, P. K. Morgan Ltd., Kent, U. K.）を用いX-Y記録器（渡辺測器，東京）に連続描記した．安静吸気位で3～5秒間呼吸を停止し，その肺気量位から最大努力呼出を行なって部分呼出フローボリューム曲線（partial expiratory flow-volume curve, PEFV曲線）を測定した．続いて，できるだけ速く深呼気を行ない，深呼気に達した時点でただちに最大努力呼出を行ない最大呼出フローボリューム曲線（maximum expiratory flow-volume curve, MEFV曲線）を測定した．MEFV曲線より25%努力肺活量位の最大呼気流速（maximum expiratory flow at 25% FVC on MEFV curve, MEF_{25}）を測定し，MEF_{25}と同じ肺気量位におけるPEFV曲線上の最大呼気流速をPEF_{25}とした．

Ⅴ．咳閾値の再現性（実験1）

酒石酸吸入誘発による咳閾値を測定し，さらに3日後再検し，1回目と2回目の咳閾値を比較検討した．

Ⅵ．咳受容体感受性の性差，喫煙の影響（実験2）

1．咳受容体感受性の性差

酒石酸吸入誘発による咳閾値測定を行ない性差を比較検討した．

2．咳閾値の喫煙による影響

酒石酸吸入誘発による咳閾値測定を行ない喫煙による影響を比較検討した．

Ⅶ．気道過敏性と咳感受性の関係（実験3）

1．健常者群－アトピー素因による影響

メサコリンによる気道過敏性の測定と，酒石酸吸入誘発による咳閾値測定を3日以内に行ない，気道過敏性と咳感受性の関係を検討した．

2．疾患群

検査前日午後9時より経口テオフィリン製剤，経口および吸入β_2刺激剤，去痰剤は全て投薬を中止し，12時間以上休薬し，午前10時から12時に気道過敏性測定あるいは咳閾値測定を実施し，気道過敏性と咳感受性の関係を検討した．

Ⅷ．咳感受性亢進に及ぼす気道平滑筋トーヌスの影響－気道収縮による咳感受性の変化（実験4）

まずそれぞれの被験者についてFEV_1を20%以上減少させるメサコリン濃度（respiratory threshold of methacholine, RT-Meth）を測定した（表2）．他日，RT-Meth濃度のメサコリンあるいは生理食塩水を2分間吸入する前と10分後に気道収縮の程度を確認するためのスパイロメトリーと咳感受性測定のための酒石酸およびカプサイシン吸入誘発試験を行なった．その後，再びスパイロメトリーを行ないメサコリン気管支収縮の持続を確認した．

Ⅸ．咳感受性亢進に及ぼす気道平滑筋トーヌスの影響－気道拡張による咳感受性の変化（実験5）

1．健常者群

気管支拡張剤としてβ_2交感神経刺激薬である塩酸プロカテ

ロール（プロカテロール）（大塚製薬株式会社，東京）20μgを定量噴霧式ジェットネブライザーを用いて吸入した．対照としてプロカテロールの入っていない定量噴霧式ネブライザー（大塚製薬株式会社）の吸入，および Devilbiss646 ネブライザーを用いた生理食塩水の2分間吸入を行なった．それらの吸入前および吸入30分後にスパイロメトリーおよびカプサイシン咳閾値測定の順に検査を行なった．その後再びスパイロメトリーを行ない気道拡張の程度を確認した．

2．疾患群

検査前日午後9時より経口テオフィリン製剤，経口および吸入β_2刺激剤，去痰剤は全て投薬を中止し，12時間以上休薬し，午前10時から12時に以下の検査を実施した．プロカテロールを定量噴霧式ネブライザーを用いて20μg吸入し，前および30分後に PEFV 曲線とカプサイシン咳閾値を測定した．

X．統計学的検討

各群の咳閾値は，幾何平均（幾何標準誤差（geometric standard error of the mean, GSEM））で表し，群間比較は Student の対応のないt検定を，薬剤投与前後の群内比較は対応のあるt検定を用いて行なった．両側検定で危険率が5％以下を有意差ありと判定した．その際，最高濃度吸入でも咳が誘発されない対象は，酒石酸咳閾値100％，カプサイシン咳閾値312μmol として統計処理を行なった．

各群の気道過敏性の指標である PC_{20}-FEV_1は，幾何平均と幾何標準誤差で表し，群間比較は，それぞれの常用対数値による対応のないt検定を用いて行なった．両側検定で危険率5％以下を有意差ありと判定した．その際，最終濃度のメサコリンでも FEV_1が20％低下しない対象の PC_{20}-FEV_1は320mg/ml として統計処理を行なった．

成　　績

Ⅰ．咳閾値の再現性（実験1）

酒石酸咳閾値の再現性は，3日以内であれば2倍希釈系列の2倍以内でありおおむね良好であった（図1）．

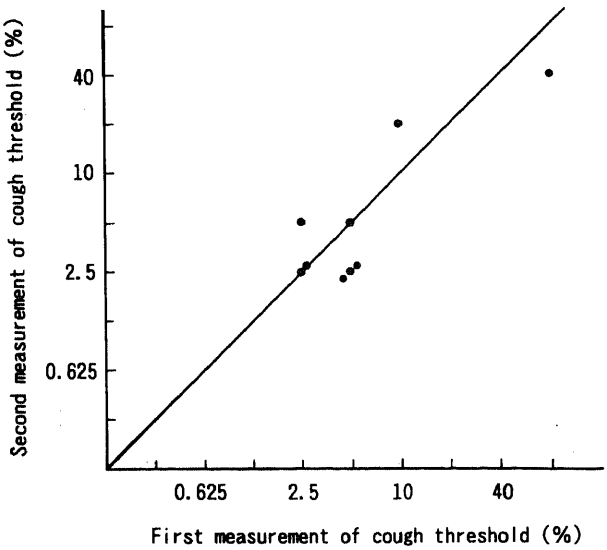

Fig. 1. Reproducibility of measurement of cough threshold, the lowest concentration of inhaled tartaric acid eliciting five or more coughs, in young adults.

Ⅱ．咳受容体感受性の性差，喫煙の影響（実験2）

1．咳受容体感受性の性差

酒石酸吸入誘発による咳閾値は，非アトピー非喫煙健康男性群で26.2（GSEM，1.24）％，女性群で10.3（GSEM，1.27）％と女性において有意（$p<0.01$）に低値を示した（図2）．一方，各群の身長と咳閾値には，相関は認められなかった（相関係数(r)＝男性0.29，女性0.25）．

2．咳閾値の喫煙による影響

酒石酸吸入誘発による咳閾値は，非アトピー健康男性において，非喫煙者群で26.2（GSEM，1.24）％，喫煙者群で9.0（GSEM，1.31）％と喫煙者群において有意（$p<0.01$）に低値を示した（図2）．一方，各群の身長と咳閾値には，相関は認められなかった（r＝非喫煙者0.29，喫煙者0.03）．

Ⅲ．気道過敏性と咳感受性の関係（実験3）

1．健常者群ーアトピー素因による影響

酒石酸咳閾値は，アトピー女性で7.24（GSEM，1.26）％，非アトピー女性で12.3（GSEM，1.26）％であり，アトピー群で有意（$p<0.05$）に低値を示した．また非アトピー男性では29.5（GSEM，1.41）％を示し，アトピー女性，非アトピー女性より有意（$p<0.05$，$p<0.05$）に高値を示した（図3）．

気道過敏性（PC_{20}-FEV_1）は，アトピー女性で1.82（GSEM，1.51)mg/ml，非アトピー女性3.31（GSEM，1.62)mg/ml，非アトピー男性1.58（GSEM，1.55)mg/ml であり，3群間の気道過敏性には有意差を認めなかった（図4）．

酒石酸咳閾値を横軸に，気道過敏性を縦軸に示したが，両者の間に相関は認められなかった（$r=-0.09$，$p>0.1$）（図5）．

2．疾患群

酒石酸咳閾値は，気管支喘息で9.55（GSEM，1.35）％，副鼻腔気管支症候群で5.62（GSEM，1.35）％，健常者で12.3（GSEM，1.17）％であり，副鼻腔気管支症候群は健常者に比し

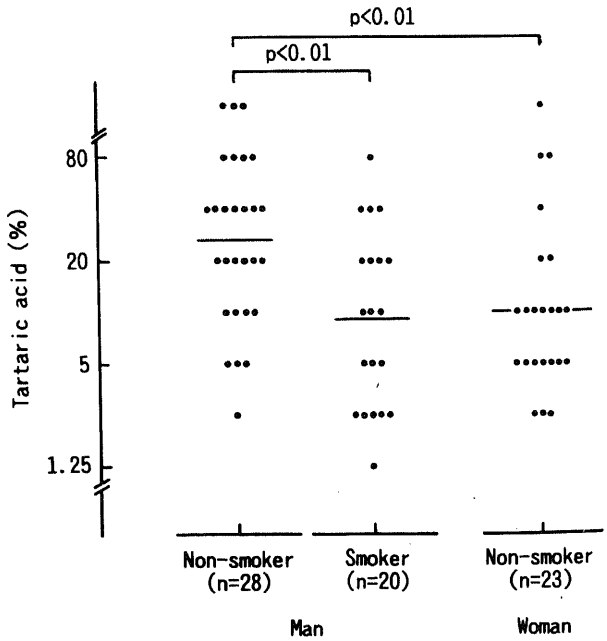

Fig. 2. Threshold of cough induced by tartaric acid aerosol in non-smoking and smoking men and non-smoking women. Each horizontal bar represents geometric mean value.

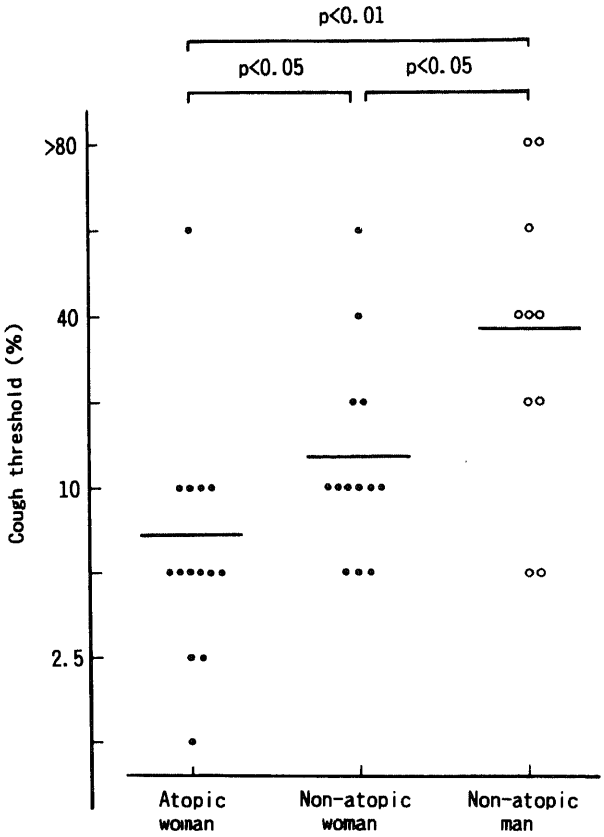

Fig. 3. Cough sensitivity to inhaled tartaric acid in atopic and non-atopic women and non-atopic men. Each horizontal bar represents geometric mean value.

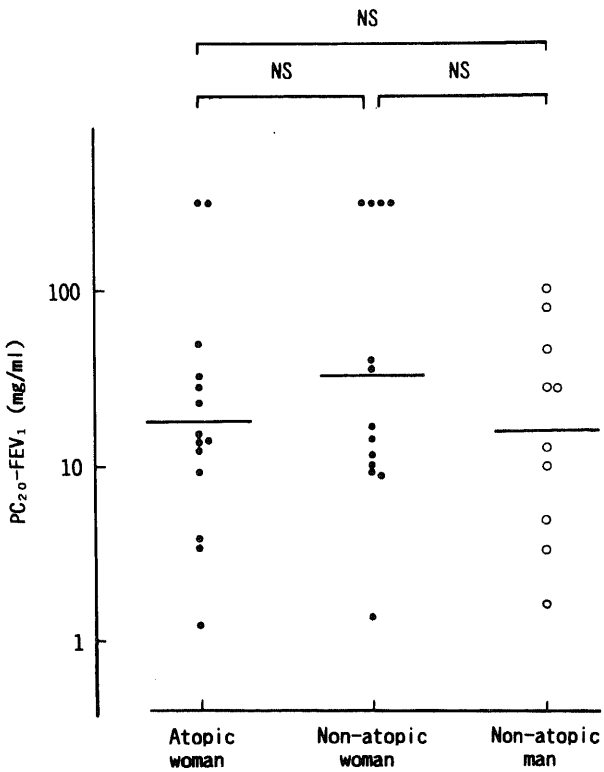

Fig. 4. Bronchial responsiveness to methacholine in atopic and non-atopic women and non-atopic men. Each horizontal bar represents geometric mean value.

有意 ($p<0.02$) に低値を示した．しかし，気管支喘息では健常者と有意差を示さなかった (図 6)．

気道過敏性は，気管支喘息で 0.63 (GSEM, 1.62)mg/ml，副鼻腔気管支症候群で 8.7 (GSEM, 1.62)mg/ml，健常者で 21.4 (GSEM, 1.29)mg/ml であり，気管支喘息では他の 2 群に比しそれぞれ有意 ($p<0.01$, $p<0.01$) に亢進していることが示された．また，副鼻腔気管支症候群も健常者に比し気道過敏性が

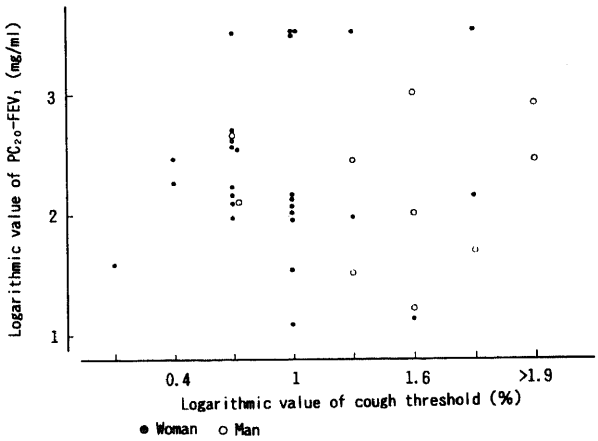

Fig. 5. Relationship between cough sensitivity to inhaled tartaric acid and bronchial responsiveness to methacholine in young adults.

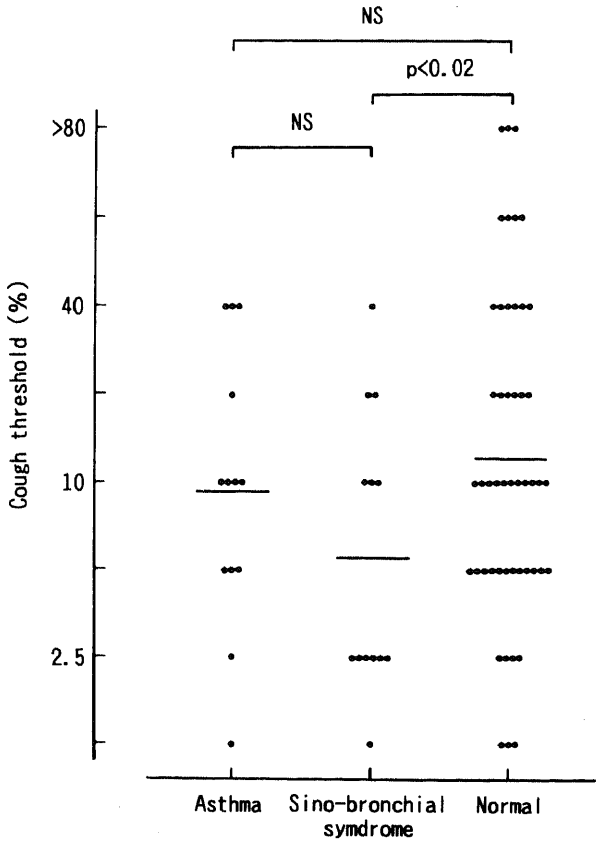

Fig. 6. Cough threshold value to inhaled tartaric acid in asthmatic, bronchitic and normal subjects. NS=not significant difference.

亢進している傾向 ($p<0.1$) を示しいたが有意差は認めなかった (図7).

気管支喘息および副鼻腔気管支症候群患者の気道過敏性と酒石酸咳閾値との間にはまったく相関は認められなかった ($r=0.06$, $p>0.1$) (図8).

Ⅳ. 咳感受性亢進に及ぼす気道平滑筋トーヌスの影響ー気道収縮による咳感受性の変化 (実験4).

健常者14名の基本状態の呼吸機能と RT-Meth を表2に示した.

呼吸機能は全例正常で, RT-Meth は 1.25mg/ml から 80mg/ml の間にあった. RT-Meth 濃度のメサコリン吸入前後の酒石酸咳閾値は, 4.66 (GSEM, 1.22) %と 3.29 (GSEM, 1.37) %であり, メサコリン吸入による有意な変化は見られなかった (図9). メサコリン吸入後咳閾値測定前後の FEV_1 はそれぞれ2.51±0.10, 2.46±0.09 l であり, メサコリン吸入前の FEV_1 に対する減少率は, それぞれ22.3±3.2%, 19.9±2.3%で, 咳閾値測定は気道収縮が十分保たれている状態で行なわれたことが確認された (表3). コントロールとして生理食塩水吸入前後, つまり気道収縮の無い状態 (FEV_1 が3.02±0.11から2.97±0.11 l) では, 酒石酸咳閾値は 4.05 (GSEM, 1.29) %から3.78 (GSEM, 1.69) %と変化しなかった (図10). 酒石酸咳閾値の変化率を縦軸に, 横軸にメサコリンによる気道収縮率を示した. 両者にはまったく相関は見られなかった (図11).

カプサイシン咳閾値は, メサコリン吸入前後で 9.76

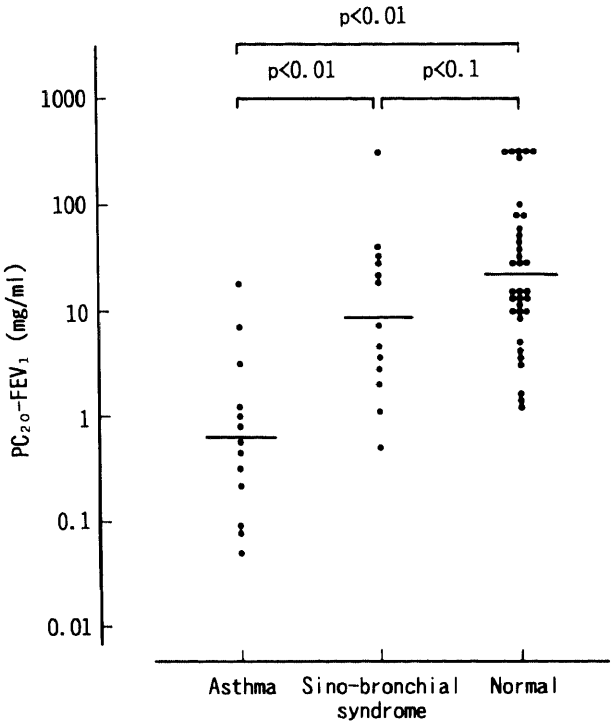

Fig. 7. Bronchial responsiveness to methacholine in asthmatic, bronchitic and normal subjects. PC_{20}-FEV_1=provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second.

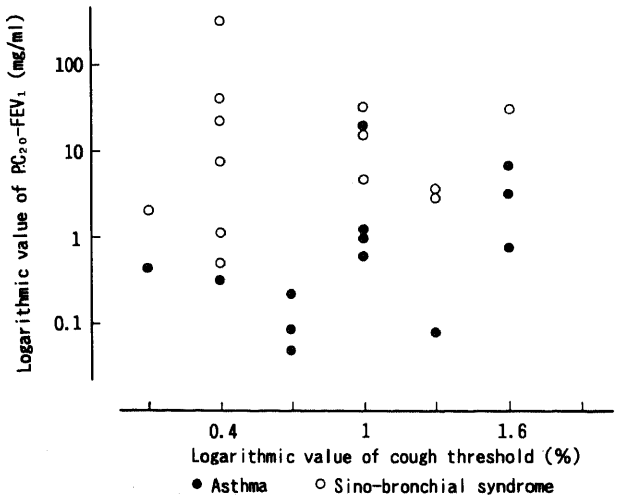

Fig. 8. Relationship between cough threshold to inhaled tartaric acid and bronchial responsiveness to methacholine in asthmatic and bronchitic subjects. There was no correlation between logarithmic values of cough threshold and PC_{20}-FEV_1 (correlation coefficient (r)=0.06, $p<0.1$).

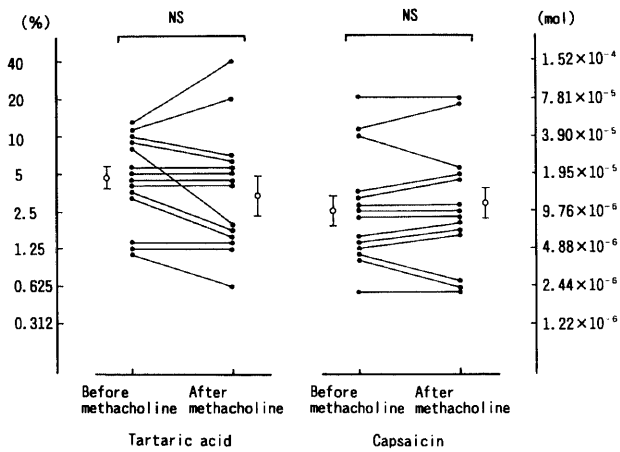

Fig. 9. Cough threshold to tartaric acid and capsaicin before and after inhalation of saline in 14 normal subjects. Each open circle with bar represents geometric mean value with geometric standard error of the mean. NS=no significant difference.

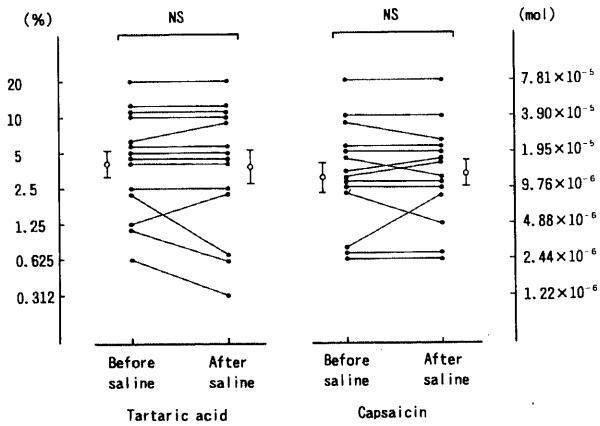

Fig.10. Cough threshold to tartaric acid and capsaicin before and after methacholine-induced bronchoconstriction in 14 normal subjects. Each open circle with bar represents geometric mean value with geometric standard error of the mean. NS=no significant difference.

(GSEM, 1.30)μmol と 11.3 (GSEM, 1.33)μmol であり，有意の変化は認められなかった (図 9)．生理食塩水吸入前後でも 12.0μmol から 12.5μmol へと全く変化しなかった (図10)．メサコリン吸入後のカプサイシン咳閾値測定前後の FEV_1 の減少率は，18.8±2.6%と16.1±2.9%であり，検査中の気道収縮は十分保たれていることが示された (表3)．生理食塩水吸入前後の FEV_1 は3.03±0.11l と 3.04±0.11l であり全く変化しなかった (表 3)．カプサイシン咳閾値の変化率とメサコリンによる気道収縮率の間には全く相関は見られなかった (図12)．

V．咳感受性亢進に及ぼす気道平滑筋トーヌスの影響ー気道拡張による咳感受性の変化 (実験 5)．

1．健常者群

健常者 8 名におけるプロカテロール，プラセボ，生理食塩水吸入前後の FEV_1, PEF_{25}を示した．プロカテロール吸入によって FEV_1 は 2.75±0.19l から 2.83±0.19l へ，PEF_{25} は 1.55±0.1l/s から 2.42±0.23l/s へとそれぞれ有意 ($p<0.02$, $p<0.002$) に増加したが，プラセボおよび生理食塩水吸入では全く変化しなかった (表 4)．

Table 3. FEV_1 values before and after inhalation of methacholine or saline and after measurement of cough threshold to tartaric acid or capsaicin following methacholine or saline inhalation in 14 normal subjects (mean±SEM)

	FEV_1 (l)			△FEV_1 (%)	
	Baseline	After # methacholine or saline	After @ 2nd cough provocation	After # methacholine or saline	After @ 2nd cough provocation
Tartaric acid provocation					
Saline	3.07±0.11	3.02±0.11	2.97±0.11	−1.4±0.8	−2.7±1.1
Methacholine	3.09±0.11	2.51±0.10*	2.46±0.09*	−22.3±3.2	−19.9±2.3
Capsaicin provocation					
Saline	3.03±0.11	3.03±0.11	3.04±0.11	0.3±0.8	0.3±0.9
Methacholine	3.07±0.11	2.46±0.14*	2.57±0.13	−18.8±2.6	−16.1±2.9

#=Immediately after inhalation of methacholine or saline,
@=After measurement of cough threshold to tartaric acid or capsaicin carried out 10 minutes after methacholine or saline inhalation,
* =$p<0.001$ compared with the baseline value.

Table 4. FEV_1 and PEF_{25} values before and after inhalation of procaterol, placebo or saline in eight normal subjects (mean±SEM)

	FEV_1 (l)		PEF_{25} (l/s)	
	Baseline	After # inhalation	Baseline	After # inhalation
Saline	2.79±0.19	2.76±0.19	1.66±0.16	1.47±0.14
Placebo	2.67±0.18	2.70±0.20	1.40±0.21	1.53±0.18
Procaterol	2.75±0.19	2.83±0.19*	1.55±0.11	2.42±0.23**

#=Thirty minutes after inhalation of procaterol, placebo or saline,
* =$p<0.02$ compared with the baseline value,
**=$p<0.002$ compared with the baseline value.

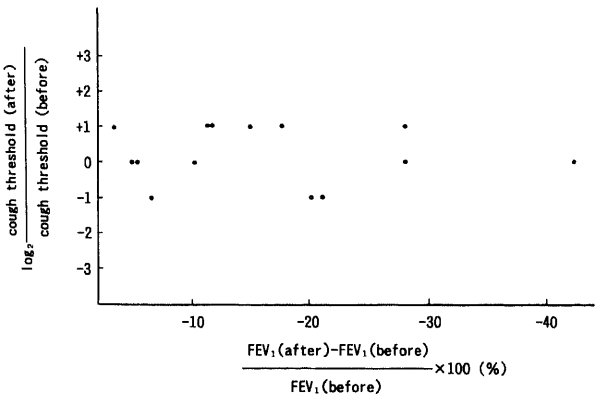

Fig.11. Relationship between change in cough threshold to tartaric acid and degree of bronchoconstriction induced by methacholine in 14 normal subjects.

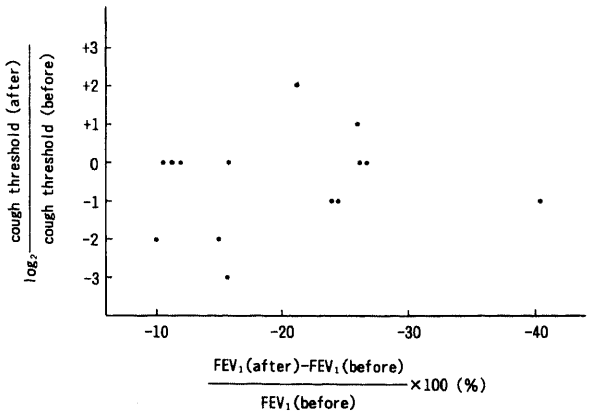

Fig.12. Relationship between change in cough threshold to capsaicin and degree of bronchoconstriction induced by methacholine in 14 normal subjects.

カプサイシン咳閾値は，プロカテロール吸入により 15.1 (GSEM, 1.84)μmol から15.1 (GSEM, 1.84)μmol，プラセボ吸入により 11.6 (GSEM, 1.68)μmol から 13.8 (GSEM, 1.79)μmol，生理食塩水吸入により 16.4 (GSEM, 1.87)μmol から15.1 (GSEM, 1.79)μmol へといずれも有意の変化を示さなかった (図13).

2．疾患群

プロカテロール吸入前のカプサイシン咳閾値は，気管支喘息群で 15.2 (GSEM, 1.33)μmol，慢性気管支炎群で 17.5 (GSEM, 1.43)μmol，健常者で 29.6 (GSEM, 1.21)μmol で，気管支喘息と慢性気管支炎では健常者より咳閾値の低い傾向が見られたが有意差はなかった (図14).

プロカテロール吸入後のカプサイシン咳閾値は，気管支喘息で 23.9 (GSEM, 1.29)μmol，慢性気管支炎で 26.9 (GSEM, 1.45)μmol であり，プロカテロール吸入前に比し，それぞれ有意に ($p<0.05$, $p<0.05$) 咳閾値は増加した．しかし，健常者ではプロカテロール吸入後のカプサイシン咳閾値は 31.7 (GSEM, 1.25)μmol と変化しなかった (図14).

プロテカテロール吸入前後の PEF_{25}は，気管支喘息で0.31±0.16l/s から 0.65±0.35l/s，健常者で1.80±0.45l/s から2.54±0.48l/s とそれぞれ有意に ($p<0.001$, $p<0.001$) 増加した．しかし，慢性気管支炎では0.64±0.56l/s から0.84±0.52l/s と増加傾向を認めたが統計学的に有意ではなかった．

カプサイシン咳閾値測定前後の PEF_{25}は，気管支喘息で

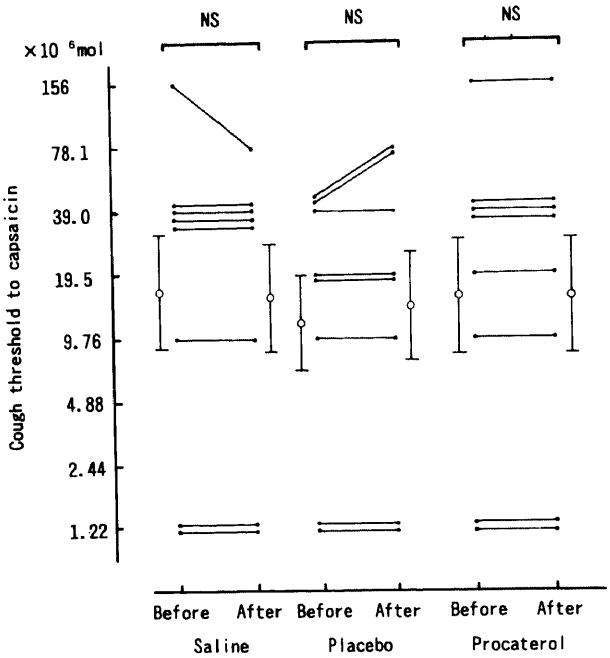

Fig.13. Cough threshold to capsaicin before and after inhalation of procaterol, placebo and saline in eight normal subjects. Each open circle with bar represents geometric mean value with geometric standard error of the mean. NS=no significant difference.

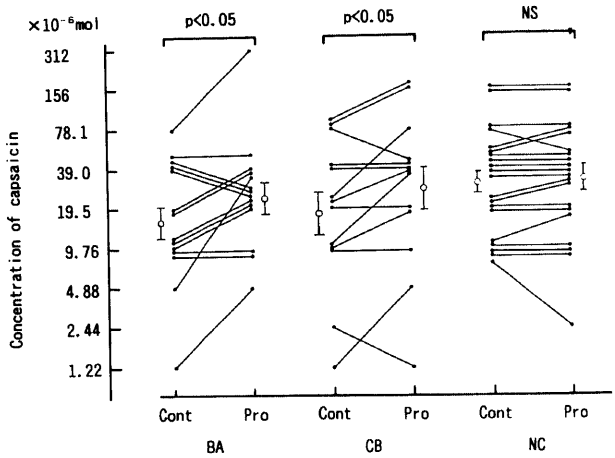

Fig.14. Effect of inhaled procaterol on cough threshold to inhaled capsaicin in patients with asthma and chronic bronchitis and normal subjects. Open circle with bar represents geometric mean with geometric standard error of the mean. NS=statistically not significant; Cont=control (before inhalation of procaterol); Pro=procaterol (30 minutes after inhalation of procaterol); BA=bronchial asthma; CB=chronic bronchitis; NC=noraml control.

Table 5. Effect of cough threshold concentration of inhaled capsaicin on PEF_{25} before and after inhalation of procaterol in patients with asthma and chronic bronchitis and normal subjects (mean±SD)

	PEF_{25} (1/s)			
	Control		After procaterol	
	Before capsaicin	After capsaicin	Before capsaicin	After capsaicin
Bronchial asthma (n=14)	0.31±0.16	0.22±0.12	0.65±0.35*	0.54±0.29
	$p<0.01$		$p<0.01$	
Chronic bronchitis (n=13)	0.67±0.56	0.51±0.31	0.84±0.52	0.79±0.48
	$p<0.05$		NS	
Normal control (n=20)	1.80±0.45	1.66±0.46	2.54±0.48*	2.56±0.53
	$p<0.01$		NS	

* =$p<0.001$ compared with control value before capsaicin challenge.
PEF_{25} =maximum expiratory flow at 25% FVC on partial expiratory flow-volume curve mentioned by Barnes et al.

0.31±0.16l/s から 0.22±0.12l/s，慢性気管支炎で 0.67±0.56l/s から 0.51±0.31l/s，健常者で 1.80±0.45l/s から 1.66±0.46l/s へとそれぞれ有意に ($p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.01$) 減少した．プロカテロール吸入後ではカプサイシン吸入による PEF_{25} の変化は，気管支喘息でのみ 0.65±0.35l/s から 0.54±0.29l/s へと有意 ($p<0.01$) に減少した (表5)．

考　　察

気道症状を認めない非喫煙非アトピー健常者の咳閾値に性差が存在し，女性の方が刺激受容体刺激物質である酒石酸の吸入によって咳嗽が誘発されやすいことが明らかとなった．本研究では咳誘発試験は安静口呼吸で行なったので，咳誘発物質の吸入流量が咳閾値に影響を与えた可能性が考えられた．そこで，肺気量および呼気流量は身長と比例するので，咳閾値と身長の関係を調べた．その結果，女性，非喫煙男性および喫煙男性において，咳閾値と身長との間には相関関係は認められず，咳閾値は咳誘発物質の吸入流量によって影響されるのではなく，咳受容体感受性そのものを反映していると考えられた．したがって，今回の成績は，男性に比べ女性の方が刺激受容体の感受性が高いことを示している．このことは，ACE 阻害剤によって誘発される咳嗽[8]やアトピー咳嗽[9]が女性に多いという臨床的事実と一致する．ACE 阻害剤によって誘発される咳嗽の出現機序は以下のように考えられている．すなわち，ACE 阻害剤によって昇圧物質であるアンギオテンシンⅡの産生は減少するが，同時にブラジキニンは不活性化が阻害されるため増加する．このブラジキニンはC線維を刺激することが知られており[25]，さらにC線維から軸索反射によって遊離されるサブスタンスPやエンケファリン等の活性ペプチドも気道局所において増加することが予想されている[25)26]．また，ACE 阻害剤はモルモットにおいて肺での PG 様物質を増加させ[27)28]，ヒトでも PGE_2 産生を増加させることが報告されている[29]．さらに，シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるスリンダクによって ACE 阻害剤誘発咳嗽が抑制される[30]ことから，ACE 阻害剤誘発咳嗽の原因は PGE_2 の増加によるものであろうとの考え方もある．PGE_2 はC線維受容体や刺激受容体を刺激して，咳嗽を誘発する[2]．したがって，ACE 阻害剤誘発咳嗽が女性に多い原因として，(1)女性の方がC線維からのサブスタンスPやエンケファリン等の活性ペプチドの遊離能が高い，(2)気道の PGE_2 やブラジキニン産生能が高い，(3)刺激受容体の感受性が高い，等が考えられ，本研究によって後者(3)の関与が明らかとなったが，前2者に関しては今後の検討が必要である．

ところで，Pounsford ら[31]は中等度喫煙者が非喫煙者に比べて，クエン酸誘発咳閾値が低い傾向を認め，Taylor ら[32]は，喫煙量が多いほどクエン酸誘発咳閾値が低値となることを報告している．今回の酒石酸誘発咳閾値も男性において喫煙者で有意に低値であり，彼らの報告と一致した．したがって，喫煙は刺激受容体の感受性を亢進させると考えられる．外来性気管支収縮性物質に対する気道平滑筋の易収縮性（気道過敏性亢進）は，刺激受容体の反応性とは相関がなく独立したものである[33]が，喫煙者は気道過敏性が亢進していることが明らかとなっている[32)34)35]．青，中年に関する報告では，喫煙は気道過敏性に影響しない[36)37]とされているが，高齢喫煙者においては気道過敏性に影響した[35)38)~40]と報告されている．その発現機序に関しては，喫煙による慢性気道炎症[41]，気道上皮の透過性亢進，気道の閉塞性変化[42]などが示唆されているが，本研究で明らかとなった喫煙者の刺激受容体の感受性亢進は慢性気道炎症による刺激受容体の感受性亢進や上皮透過性亢進による酒石酸の刺激受容体過刺激によって生じている可能性がある．しかし，慢性気道炎症と気道上皮の損傷[12]を有する気管支喘息ではクエン酸咳閾値が健常者と変わらないことが報告されており[33]，本研究においても著者は，気道過敏性の存在する気管支喘息が慢性気管支炎や健常者に比べ，酒石酸咳閾値が低値を示すことはないことを確認した．これらのことより，喫煙による刺激受容体感受性亢進の機序は現在のところ不明と言わざるをえない．著者は，喫煙は咳閾値と気道過敏性の両者に影響を及ぼすが，咳閾値と気道過敏性亢進の機序は別であり，これらの間には直接的な相互作用は見られないと考えている．

一方，アトピー素因を有する健常者は，非アトピー健常者に比べて気道過敏性が亢進している[43)44]．青，中年において気道過敏性の程度とアトピーは相関する[45)46]と報告されている．しかし，本研究では，若年健康女性において非アトピーよりアトピーで酒石酸咳閾値が低値を示したが，気道過敏性は有意差を認めなかった．すなわち，気道炎症がなくとも，アトピー素因自体が咳受容体感受性亢進と関連していると考えた．慢性持続性乾性咳嗽を訴える患者は圧倒的にアトピー素因を有するものが多い（アトピー咳嗽）が，刺激受容体の感受性亢進がその原因の1つかもしれない．Gibson らは[47]，気管支喘息を伴わない好酸球性気管支炎と診断されたような咳嗽患者は気道過敏性亢進を有さず，気道の好酸球浸潤と気道過敏性亢進との間には相関関係はなかったと報告している．本研究では，刺激受容体やC線維の様な気道知覚受容体の感受性の指標として酒石酸吸入誘発による咳閾値測定を行い，非喫煙健常者におけるメサコリン気道過敏性との関係を検討した．その結果，気道上皮が損傷を受けていない健常者においては，咳閾値と気道過敏性の間に相関は見られないことが明らかとなった．

本研究結果では健常者に比し慢性気管支炎ではより咳受容体感受性が亢進していたが，気管支喘息では有意な亢進はなかった．一方，気管支喘息の重要な基本病態である気道過敏性亢進は[11]，気管支喘息で慢性気管支炎および健常者に比して有意に亢進していた．加えて，気管支喘息と慢性気管支炎において気道過敏性と咳閾値は相関しなかった．すなわち，慢性気管支炎では咳受容体感受性が，気管支喘息では気道過敏性が亢進しており，気道過敏性と咳受容体感受性は独立したものである．両疾患とも慢性気道炎症を有するが，慢性気道炎症によって生じる気道過敏性亢進と咳受容体感受性亢進は，それぞれ異なる機序に基づくものであることが示唆される．Fujimura ら[48]は，気道過敏性成立に関与する炎症性化学伝達物質が，気管支喘息と慢性気管支炎の間で異なり，気管支喘息ではトロンボキサン (thromboxane, TX) 合成酵素阻害剤である OKY-046 や TXA_2 受容体拮抗剤である AA-2414 が気道過敏性を抑制し，慢性気管支炎ではシクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメタシンが気道過敏性を抑制することを報告した．このことは，気管支喘息では気道過敏性亢進の発現に TXA_2 が関与し，慢性気管支炎では TXA_2 以外の気管支収縮性 PG が気道過敏性亢進に関与している可能性を示している．気管支収縮性 PG には $PGF_2\alpha$ があり，$PGF_2\alpha$ はカプサイシン誘発咳嗽を増強することが知られており，慢性気管支炎の咳受容体感受性亢進の一部は $PGF_2\alpha$ によって生じている可能性がある．

気管支収縮物質が刺激受容体からの電気活動を増強すること[49]が示されて以来，気道平滑筋の収縮によって気道の変形が生じ，これが気道壁に存在する刺激受容体に影響するという考え方が提唱されてきた．しかし，咳嗽は気道収縮と無関係に生ずるという成績がいくつかみられる[19)~21)]．たとえば，Eschenbacher ら[20]は，吸入液の浸透圧の変化により咳嗽と気管支収縮が生じるが，陰イオンのない溶液は咳嗽のみを誘発することを示した．また，Simonsson ら[50]は，気管支喘息において，アトロピンはクエン酸誘発気管支収縮を抑制するが，クエン酸誘発咳嗽を抑制しないことを報告している．しかしながら，咳受容体に対する気道収縮あるいはムスカリン受容体刺激の直接効果についての報告は見当らない．本研究では，メサコリン誘発気道収縮がカプサイシンおよび酒石酸吸入誘発咳嗽を増強するかどうかを検討した．さらに，カプサイシンによる咳嗽に対する β_2 交感神経刺激剤吸入の直接作用の有無を検討した．

まず，健常者，気管支喘息，慢性気管支炎のカプサイシン誘発咳嗽に対する β_2 交感神経刺激薬吸入の影響に関しては，プロカテロール 20 μg 吸入は三群ともに PEF_{25} を有意に増加させ，気道の平滑筋トーヌスを減少させるのに十分量であったが，咳閾値は気管支喘息と慢性気管支炎で有意に増加したものの，健常者では不変であった．健常者では，これまでの報告でも，β_2 交感神経刺激薬の吸入が咳閾値を変化させないとされており[16)17)]，今回の成績と一致する．すなわち，β_2 交感神経刺激薬およびそれによって生じた気管支拡張は健常者の咳受容体感受性を直接的に変化させないと結論できる．他方，本研究において，プロカテロール吸入は気管支喘息のカプサイシン誘発咳嗽を抑制した．β_2 交感神経刺激薬の吸入は咳喘息に対し有効である[6)7)]．また，β_2 交感神経刺激薬の吸入が，気管支喘息と健常者において，蒸留水や $PGF_2\alpha$ による咳嗽に対し有効であり[14)~16)]，また，気管支喘息のクエン酸誘発咳嗽に対しても有効であったと報告されている[17]．さらに，気管支鏡検査時の咳嗽にも有効であることが示されている[18]．β_2 交感神経刺激薬の吸入は，気管支喘息のクエン酸およびカプサイシン誘発咳嗽を抑制するが，健常者では抑制しないという成績は，β_2 交感神経刺激薬が咳受容体に対して直接的効果をもたず，咳受容体感受性を亢進させる化学伝達物質遊離を抑制することによって間接的に咳嗽を抑制する可能性を示唆している．このことは，本研究において，プロカテロール吸入が慢性気管支炎のカプサイシン咳嗽を抑制したことによって裏付けられる．実際，β_2 交感神経刺激薬は，アレルギー反応による化学伝達物質遊離を抑制することが示されている[51)52)]．Nichol らは[16]，健常者においてサルブタモール吸入が $PGF_2\alpha$ によるカプサイシン誘発咳嗽の増強を抑制することを報告しているが，$PGF_2\alpha$ は試験管内ヒト気管支やモルモット気管支で二次的に TXA_2 を遊離する[53]ことが示されている．以上より，プロカテロール吸入は気道の咳受容体感受性に直接影響しないが，気管支喘息および慢性気管支炎では咳受容体感受性を亢進させる炎症性化学伝達物質の遊離を抑制することによって間接的に咳受容体感受性を抑制すると考えられたが，本研究におけるこの間接的抑制効果はごくわずかなものであり，実際にプロカテロール吸入が炎症性気道疾患，特に慢性気管支炎の咳嗽治療に有効であるか否かを結論することはできないと思われ，さらなる研究が必要である．

一方，本研究において，健常者にメサコリンを吸入させても酒石酸およびカプサイシンに対する咳受容体感受性は全く変化しなかった．メサコリン吸入により FEV_1 は20％減少しており，明らかに気道収縮は惹起されていた．吸入した酒石酸やカプサイシンは主に喉頭，気管および大気管支の咳受容体を刺激し，メサコリンはより末梢の気管支を収縮させるため，それらの局在のちがいが今回の否定的結果をもたらした可能性がある．しかしながら，喉頭，気管および大気管支には十分量のメサコリンが投与されており，少なくともムスカリン受容体の刺激が咳受容体感受性を直接的に亢進させることはないと結論することはできる．

結　　論

咳受容体感受性の性差および喫煙の影響，気道過敏性と咳受容体感受性の関係，咳受容体感受性に及ぼす気道平滑筋トーヌスの影響を明らかにするために，酒石酸およびカプサイシン吸入誘発による咳閾値測定を行ない，以下の結論を得た．

1．酒石酸咳閾値は，非アトピー非喫煙健常者において，男性に比し女性の方が有意に低値だった．

2．酒石酸咳閾値は，非アトピー健康男性では非喫煙者に比し喫煙者の方が有意に低値だった．

3．酒石酸咳閾値は，非喫煙健康女性では非アトピーに比しアトピー素因を有する方が有意に低値だったが，気道過敏性は有意差を認めなかった．

4．酒石酸咳閾値は，健常者に比し慢性気管支炎では有意に低値を示したが，気管支喘息では有意差を認めなかった．気道過敏性は，健常者に比し気管支喘息では有意に亢進していたが，慢性気管支炎では亢進傾向を認めたが有意なものではなかった．

5．酒石酸咳閾値およびカプサイシン咳閾値は，健常者においてメサコリン吸入による気道収縮の前後で有意の変化を示さなかった．

6．カプサイシン咳閾値は，健常者において，プロカテロール吸入による気道拡張の前後で有意の変化を示さなかったが，気管支喘息および慢性気管支炎で有意に改善した．

以上の成績は，(1) ACE 阻害剤によって誘発される咳嗽やアトピー咳嗽が女性に多いことを一部説明しうること，(2)咳受容体感受性が気道過敏性とは独立して存在し，気道平滑筋トーヌスによって影響を受けないこと，(3) β_2 交感神経刺激薬吸入は咳受容体感受性に対して直接的効果をもたないが，気管支喘息や慢性気管支炎では，炎症性化学伝達物質の遊離を抑制することによって間接的に咳受容体の感受性を改善する可能性があること，などを示唆している．

謝　　辞

稿を終えるに臨み，御指導と御校閲を賜りました恩師松田　保教授に深甚なる謝意を表します．また，本研究の遂行にあたり直接御指導と御助言を頂きました第三内科藤村政樹講師に深謝の意を表します．さらに，本研究に始終御協力と御援助を頂きました第三内科呼吸器班の諸先生および検査部呼吸機能検査室上尾友美恵技師に深謝致します．

なお本論文の主旨は第26回日本胸部疾患学会北陸地方会シンポジウム (1990，金沢)，第30回日本胸部疾患学会総会 (1990，東京)，第31回日本胸部疾患学会総会 (1991，大阪)，第3回日本アレルギー学会春季臨床集会 (1991，福岡) において発表した．

文　　献

1) **Widdicombe, J. G.**: Receptors in the trachea and

bronchi of the cat. J. Physiol., **123**, 71-107 (1954).

2) **Coleridge, H. M., Coleridge, J. C. G., Ginzel, K. H., Baker, D. G., Banzett, R. B. & Morrison, M. A.**: Stimulation of "irritant" receptors and afferent C-fibres in the lungs by prostaglandins. Nature, **264**, 451-453 (1976).

3) **Nadel, J. A. & Widdicombe, J. G.**: Reflex control of airway size. Ann. NY. Acad. Sci., **109**, 712-723 (1963).

4) **Coleridge, H. M. & Coleridge, J. G. G.**: Impulse activity in afferent vagal C-fibres with endings in the intrapulmonary airway of dogs. Respir. Physiol., **29**, 125-142 (1977).

5) **Fuller, R. W., Dixon, C. M. S. & Barnes, P. J.**: Bronchoconstrictor response to inhaled capsaicin in humans. J. Appl. Physiol., **58**, 1080-1084 (1985).

6) **McFadden, E. R. Jr.**: Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. N. Engl. J. Med., **292**, 555-559 (1975).

7) **Carrao, W. M., Braman, S. S. & Irwin, R. S.**: Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. N. Engl. J. Med., **330**, 633-637 (1979).

8) **Gibson, G. R.**: Enalapril-induced cough. Arch. Intern. Med., **149**, 2701-2703 (1989).

9) **藤村政樹**：アトピー素因を有する咳嗽患者の臨床像ー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).

10) **中島重徳**：気道アレルギー．日気食会報，**38**, 114-1245 (1987).

11) **Boushey, H. A., Holtzman, M. J., Sheller, J. R. & Nadel, J. A.**: Bronchial hyperreactivity. Am. Rev. Respir. Dis., **121**, 389-413 (1989).

12) **Barnes, P. J., Chung, K. F. & Page, C. P.**: Inflammatory mediators and asthma. Pharmacol. Rev., **40**, 49-84 (1988).

13) **Salem, H. & Aviado, D. M.**: Antitussive drugs. Am. J. Med. Sci., **247**, 585-600 (1964).

14) **Lowry, R., Higenvottam, T., Johnson, T. & Godden, D.**: Inhibition of artificially induced cough in man by bronchodilators. Br. J. Clin. Pharmacol., **24**, 503-510 (1987).

15) **Lowry, R., Wood, A., Johnson, T. & Higenbottam, T.**: Antitussive properties of induced bronchodilators on induced cough. Chest, **93**, 1186-1189 (1988).

16) **Nichol, G., Nix, A., Barnes, P. J. & Chung, K. F.**: Prostaglandin $F_2\alpha$ enhancement of capsaicin induced cough in man; modulation by $beta_2$ adrenergic and anticholinergic drugs. Thorax, **45**, 694-698 (1990).

17) **Poundsford, J. C., Birch, M. J. & Saunders, K. B.**: Effect of bronchodilators on the cough response to inhaled citric acid in normal and asthmatic subjects. Thorax, **40**, 662-667 (1985).

18) **Vesco, D., Kleibauer, J. & Orehek, J.**: Attenuation of bronchofiberscopy-induced cough by an inhaled $beta_2$-adrenergic agonist, fenoterol. Am. Rev. Respir. Dis., **138**, 805-806, (1988).

19) **Yamamura, S., Hosokawa, T. & Kitagawa, H.**: Influence of tracheal muscular tone on the initiation of the cough reflex. Jpn. J. Pharmacol., **25**, 621 (1978).

20) **Eschenbacher, W. L., Boushey, H. A. & Sheppard, D.**: Alteration in osmolarity of a permeant anion causes cough alone. Am. Rev. Respir. Dis., **129**, 211-215 (1984).

21) **Godden, D. J., Barland, C., Lowry, R. & Higenbottam, T.**: Chemical specificity of couhging in man. Clin. Sci., **70**, 301-306 (1986).

22) **Fuller, R. W. & Jackson, D. M.**: Physiology and treatment of cough. Thorax, **45**, 425-430 (1990).

23) **American Thoracic Society**: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am. Rev. Respir. Dis., **136**, 225-244 (1987).

24) **Barnes, P. J., Gribbin, H. R., Osmanliev, D. & Pride, N. B.**: Partial flow-volume curves to measure bronchodilator dose-response curve in normal humans. J. Appl. Physiol., **50**, 1193-1197 (1982).

25) **Kaufman, M. P., Coleridge, H. M., Coleridge, J. C. G. & Baker, D. G.**: Bradykinin stimulates afferent vagal C-fibers in intrapulmonary airways of dogs. J. Appl. Physiol., **48**, 511-517 (1980).

26) **日和田邦男，北見　裕**：アンギオテンシン変換酵素の生化学．治療学，**19**, 421-427 (1987).

27) **Greenberg, R., Osman, G. H., O'keefe, E. H. & Antonaccio, M. J.**: The effects of captopril (SQ14225) on bradykinin-induced bronchoconstriction in the anesthetized guinea pig. Eur. J. Pharmacol., **57**, 287-294 (1979).

28) **Coulter, D. M. & Edwards, I. R.**: Cough associated with captopril and enalapril. Br. Med. J., **294**, 1521-1523 (1987).

29) **Swartz, S. L., Williams, G. H., Hollenberg, N. K., Levine, L., Dluhy, R. G. & Moore, T. J.**: Captopril-induced changes in prostaglandin production: relationship to vascular responses in normal man. J. Clin. Invest., **65**, 1257-1264 (1980).

30) **Nicholls, N. G. G. & Gilchrist, N. L.**: Sulindac and cough induced by converting enzyme inhibitors. Lancet, **1**, 872 (1987).

31) **Pounsford, J. C. & Saunders, K. B.**: Cough response to citric acid aerosol in occational smokers. Br. Med. J., **293**, 1528 (1986).

32) **Taylor, D. R., Reid, W. D., Pare, P. D. & Fleetham, J. A.**: Cigarette smoke inhalation patterns and bronchial reactivity. Thorax, **43**, 65-70 (1988).

33) **関沢清久**：気道におけるニューロペプタイドの役割ーニューロペプタイドと咳．呼と循，**37**, 483-485 (1989).

34) **Mullen, J. B. M., Wiggs, B. R., Wright, J. L., Hogg, J. C. & Pare, P. D.**: Nonspecific airway reactivity in cigarrette somokers: relationship to airway pathology and baseline lung function. Am. Rev. Respir. Dis., **133**, 120-125 (1986).

35) **Cerveri, I. S. A., Bruschi, C., Zoia, M. C., Maccarini, L. & Grassi, C.**: Smoking habit and bronchial reactivity in

normal subjects: a population based study. Am. Rev. Respir. Dis., **140**, 191-196 (1989).

36) **Cockcroft, D. W., Berscheid, B. A. & Murdock, K. Y.:** Bronchial response to inhaled histamine in asymptomatic young smokers. Eur. J. Respir. Dis., **64**, 207-211 (1983).

37) **Rijcken, B., Schouten, J. P., Weiss, S. T., Speizer, F. E. & Lende, R.:** The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. Am. Rev. Respir. Dis., **136**, 62-68 (1978).

38) **Sparrow, D., O'Connor, G., Colton, T., Barry, C. L. & Weiss, S. T.:** The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to the occurrence of respiratory symptoms and decreased levels of pulmonary function. The normative aging study. Am. Rev. Respir. Dis., **135**, 1255-1260 (1987).

39) **Casale, T. B., Rhodes, B. J., Donnelly, A. L. & Weiler, J. M.:** Airway responses to methacholine in asymptomatic nonatopic cigarette smokers. J. Appl. Physiol., **62**, 1888-1892 (1987).

40) **Kabiraj, M. U., Simonsson, B. G., Grouth, S., Bjorklund, A., Bulow, K. &Lindell, S. E.:** Bronchial reactivity, smoking, and alpha$_1$-antitrypsin. A population-based study of middle-aged men. Am. Rev. Respir. Dis., **126**, 864-869 (1982).

41) **Niewoehner, D. E., Kleinerman, J. & Rice, C. B.:** Pathologic changes in cigarette smokers. N. Engl. J. Med., **291**, 755-758 (1974).

42) **Berende, N., Woolcock., A. J. & Marlin, G. E.:** Correlation between the function and structure of the lung in smokers. Am. Rev. Respir. Dis., **119**, 695-705 (1979).

43) **Tounley, R. G., Ryo, U. Y., Kolotkin, B. M. & Kang, B.:** Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. J. Allergy Clin. Immunol., **56**, 429-442 (1975).

44) **上尾友美恵，矢伝淳子，二俣秀夫，松原藤継，藤村政樹，金森一紀，松田 保：**メサコリン吸入による気道過敏性試験における深呼吸の影響-Partial and maximum expiratory flow-volume courve による解析．臨床病理，**36**, 1442-1453 (1988).

45) **Fish, J. E., Rosental, R. R., Batra, G., Menkes, H., Summer, W., Permutt, S. & Norman, P.:** Airway responses to methacholine in allergic and nonallergic subjects. Am. Rev. Respir. Dis., **113**, 579-586 (1976).

46) **Cockcroft, D. W., Murdock, K. Y. & Berscheid, B. A.:** Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. Ann. Allergy., **53**, 26-29 (1984).

47) **Gibson, P. G., Dolovich, J., Denburg, J. & Ransdals, E. H.:** Chronic cough: Eosinophilic bronchitis without asthma. Lancet, **1**, 1346-1348 (1989).

48) **Fujimura, M., Sakamoto, S. & Matsuda, T.:** Attenuating effect of a thromboxane synthetase inhibitor (OKY-046) on bronchial responsiveness to methacholine is specific to bronchial asthma. Chest, **98**, 656-660 (1990).

49) **Vidruk, E. H., Hahn, H. L., Nadel, J. A. & Sampson, S. R.:** Mechanisms by which histamine stimulates rapidly adapting receptors in dog lungs. J. Appl. Physiol., **43**, 397-402 (1977).

50) **Simonsson, B. G., Jacobs, F. M. & Nadel, J. A.:** Role of autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness of airways in patients with obstructive airway disease. J. Clin. Invest., **46**, 1812-1818 (1967).

51) **Butchers, P. R., Fullarton, J. R., Skidmore, I. F., Thompson, L. E., Vardey, C. J. & Wheeldon, A.:** A comparison of the antianaphylactic activities of salbutamol and disodium cromogrycate in the rat, the rat mast cell and in human lung tissue. Br. J. Pharmacol., **67**, 23-32 (1979).

52) **Fujimura, M., Sakamoto, S., Nishi, K., Saito, M., Miyake, Y. & Matsuda, T.:** Inhibitory effect of inhaled procaterol on anaphylactic bronchoconstriction and thromboxane production in guinea pigs. Clin. Exp. Allergy, **21**, 189-194 (1991).

53) **Featherstione, R. L., Robinson, C., Holgate, S. T. & Church, M. K.:** Evidenced for thromboxane receptor mediated constriction of guinea-pig and human airways in vitro by prostaglandin (PG) D_2, 11β-$PGF_2\alpha$. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmaco., **341**, 439-443 (1990).

A Study on Airway Cough Receptor Sensitivity: Cough Provocation Test Sayuri Sakamoto, Department of Internal Medicine (Ⅲ), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920－J. Juzen Med Soc., **101**, 163－175 (1992)

Key words cough receptor sensitivity, tartaric acid, capsaicin, sex difference, bronchial responsiveness

Abstract

The cough is a very common complaint in general practices and chest clinics. However, the mechanisms that cause coughing have not been clearly understood. For example, it is not yet known why the cough is developed more frequently in women than in men in some conditions such as angiotensin converting enzyme inhibitor-induced cough, the cough variant asthma and the atopic cough. It has not yet been clarified whether beta-2-adrenergic agonists have antitussive effect, although these are used as antitussive drugs in general practice, and whether bronchoconstriction enhances the cough receptor sensitivity. This study was designed to elucidate these questions using a cough provocation test in which cough thresholds to tartaric acid and capsaicin were measured as indices of the airway cough receptor sensitivity. Among the non-atopic, non-smoking normal subjects, the cough threshold to tartaric acid was significantly lower in the female than in the male. The tartaric acid cough threshold in the patients with chronic bronchitis was significantly lower than that in the normal subjects while the cough threshold was not different between the patients with asthma and the normal subjects. The cough threshold to tartaric acid did not correlate to bronchial responsiveness to methacholine in the normal subjects or the patients with asthma and chronic bronchitis. In the normal subjects, the cough threshold to tartaric acid or capsaicin was not altered by bronchoconstriction induced by inhalation of methacholine, a muscarinic agonist. A significant increase in the cough threshold to capsaicin was observed in the patients with asthma and chronic bronchitis but was not in the normal subjects following bronchodilation induced by inhalation of procaterol, a beta-2-adrenergic agonist. From these findings, it was concluded that; 1) sex difference seen in the tartaric acid cough threshold can explain in part the reason why the cough occurs more frequently in women in some conditions, 2) airway cough receptors are stimulated by tussive agents independent of bronchial responsiveness, 3) changes in bronchomotor tone have no effect on airway cough receptor sensitivity, 4) inhalation of beta-2-adrenergic agonists dose not affect the cough receptor directly, which is perhaps because it suppresses the cough receptor sensitivity, probably through inhibiting release of inflammatory mediators which heighten the cough receptor sensitivity in asthma and/or chronic bronchitis.