

招請講演

1 2 3 4 5

慢性咳嗽の病態，鑑別診断と治療 —咳喘息を中心に—



新実 彰男

Key words 慢性咳嗽，咳喘息，吸入ステロイド薬，胃食道逆流症，cough hypersensitivity syndrome

はじめに

咳は患者の受診動機として最も頻度の高い症状であり，特に近年は持続する咳を訴えて受診する患者の増加が指摘されている。

咳はほぼ全ての呼吸器疾患が原因となり得るし，肺癌などの重篤な疾患が咳を契機に発見されることもある。これらを見落とさないことは重要で，2～3週以上続く咳を訴える患者では胸部X線撮影を行う。しかしながら，大多数の例は異常所見を示さない。かつてはこのような患者を気管支炎，心因性咳嗽などとして，感冒薬，鎮咳薬の投与で経過観察とすることが少なくなかった。「生命に関わる病気はないから心配はない」などの説明のもと，漫然と処方が続けられるも効果は乏しく，患者はしつこく続く咳に悩まされた。しかし，近年はQOL (quality of life) に対する意識が高まり，「たかが咳」にも的確な対応を求められている。近年，咳喘息などの重

要な疾患概念が確立されてきた¹⁾。また一方で，咳は内科領域では循環器疾患（心不全，肺血栓塞栓症，心室性期外収縮），消化器疾患（胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease : GERD)),さらには耳鼻咽喉科疾患なども原因となるため，多領域にわたる学際的な特性も大きく，総合内科医，総合診療医にも正しい理解が求められる症候といえる。

このような背景のもと，欧米の諸学会と前後して，2005年に日本呼吸器学会から「咳嗽に関するガイドライン」初版，2012年に改訂第2版が発表された²⁾。領域の特性から大規模研究によるエビデンスは多くないが，診療には有用なガイドラインとなっている。本稿では慢性咳嗽の病態，鑑別診断と治療について，まず総論的事項を述べ，各論では最も頻度が高い咳喘息と，近年重要性が増しているGERDに重点を置いて解説する。最後に，最近提唱された新しい概念であるcough hypersensitivity syndrome

名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学

113th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Invited Lecture : 1. Pathophysiology, differential diagnosis and treatment of chronic cough : especially focusing on cough variant asthma.

Akio Niimi : Department of Respiratory Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Japan.

本講演は，平成28年4月15日（金）東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

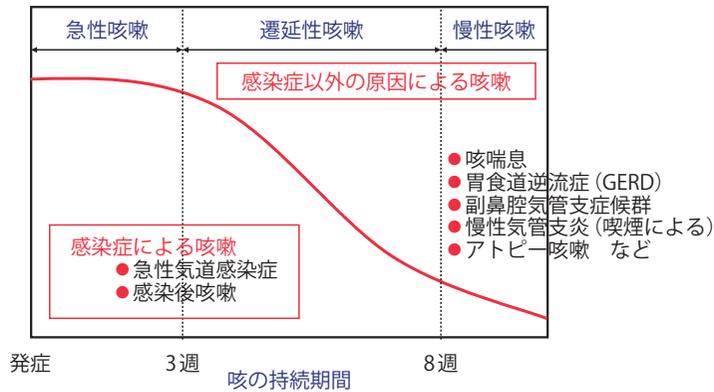


図1 持続期間による咳の分類と原因疾患
(文献2, 一部加筆)

(CHS) について紹介する。

1. 咳とは

咳は、短い吸気に引き続いて声門の閉塞が起こり、胸腔内圧が上昇し、次いで声門が開いて強い空気の流れとともに気道内容が押し出される現象である。咳は本来気道に侵入する異物や病原体などに対する生体防御反応であるが、過剰な（病的な）咳は患者の苦痛、消耗をもたらす。病的な咳は痰を伴わない乾性咳嗽と痰を伴う湿性咳嗽に分類される。前者は種々の機械的・化学的刺激などによって生じる咳感受性亢進、気道攣縮で生じるのに対し、後者は痰による機械的刺激が主体であり（痰を出すための咳）、咳のそのものの抑制よりも痰の制御が治療の主眼となる。

2. 持続期間による咳の分類

ガイドラインでは、3週以内の咳を急性咳嗽、8週以上持続する咳を慢性咳嗽、中間の3～8週の咳を遷延性咳嗽と分類している（図1）²⁾。急性咳嗽では急性上気道炎や上気道炎後に咳だけが残る感染後咳嗽が多くを占め、遷延性咳嗽で

も感染後咳嗽が多い。慢性咳嗽ではその頻度は低くなり、日本では、最多の咳喘息に続いて、GERD、副鼻腔気管支症候群など多彩な疾患が原因となる^{2~4)}（表1）。8週以上とする「慢性」咳嗽の定義には、最終的には自然経過で消失する感染後咳嗽がほぼ除外されることで、確実な診断、治療が求められる患者群をピックアップする意義がある。世界各国の咳の診療ガイドラインでもほぼ一貫して、持続期間8週間以上を慢性咳嗽（chronic cough）の定義として用いている（図2）。

3. 咳のメカニズム

咳受容体は喉頭、下気道のほか、下部食道、胸膜、心外膜、外耳などに存在する（図3）⁵⁾。咳受容体への刺激は、主に迷走神経（一部上喉頭神経）の求心線維を経て、延髄に存在すると想定される咳中枢や大脳皮質に伝達される。大脳皮質は、咳の抑制、自発的な咳、心因性咳嗽や、恐らくは中枢性の病的な咳過敏状態（後述）などの様々な機序により咳の発現に重要な関連性があることが想定される（図4）⁶⁾。咳中枢と大脳皮質とのやり取りの結果、遠心性にインパルスが肋間筋、横隔膜などの呼吸筋に到達して

表1 成人における遷延性・慢性咳嗽の原因疾患 (文献3, 一部加筆)

国, 著者・年	罹病週数	診断 (%)			
		1	2	3	4
米国					
Irwin, 1981	>3	後鼻漏症候群 (47)	喘息 (43)	慢性気管支炎 (7)	GERD (10)
Poe, 1989	>8	咳喘息 (33)	後鼻漏症候群 (28)	感染後咳嗽 (11)	慢性気管支炎 (7)
Irwin, 1990	>3	後鼻漏症候群 (41)	喘息 (24)	GERD (21)	慢性気管支炎 (5)
French, 1998	>3	後鼻漏症候群 (40)	GERD (36)	喘息 (15)	
英国					
O'Connell, 1994	>8	鼻炎 (34)	GERD (32)	原因不明 (27)	喘息 (10)
McGarvey, 1998	>3	咳喘息 (23)	後鼻漏症候群 (21)	GERD (19)	原因不明 (19)
Brightling, 1999	>3	鼻炎 (24)	喘息 (18)	感染後咳嗽 (13)	好酸球性気管支炎 (13)
Niimi, 2004	>8	原因不明 (40)	咳喘息 (26)	後鼻漏症候群/鼻炎 (17)	GERD (10)
日本					
Fujimura, 2005	>8	咳喘息 (44)	アトピー咳嗽 (36)	副鼻腔気管支症候群 (26)	GERD (2)
Fujimori, 1999*	>3	咳喘息 (57)	感染後咳嗽 (25)	アトピー咳嗽 (12)	心因性咳嗽 (4)
Shirahata, 2005	>8	咳喘息 (42)	非特異的咳嗽 (31)	副鼻腔気管支症候群 (7)	慢性気管支炎 (4)
Matsumoto, 2007 [4]	>8	咳喘息 (55)	アトピー咳嗽 (15)	副鼻腔気管支症候群 (8)	GERD (8)
Yamasaki, 2010	>8	咳喘息/喘息 (45)	COPD (15)	感染後咳嗽 (11)	不明 (9)

*乾性咳嗽例に限った検討

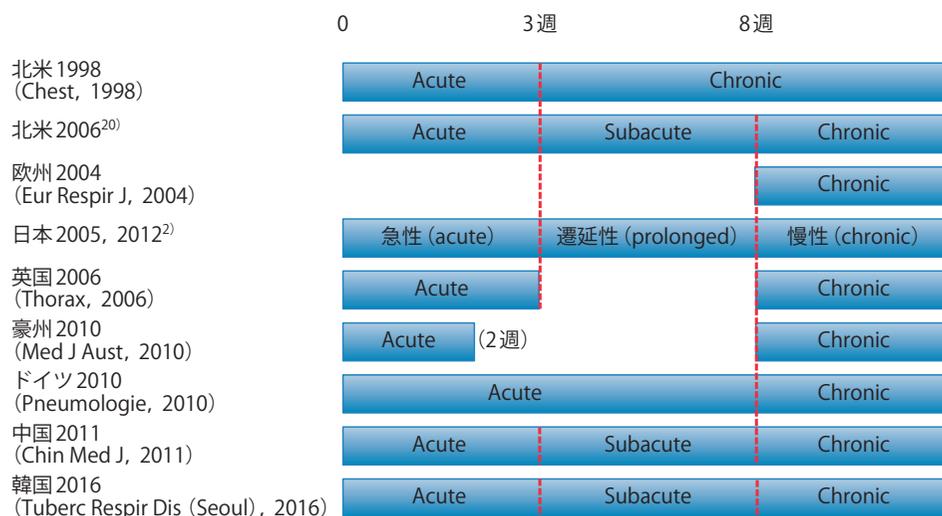


図2 各国のガイドラインにおける持続期間による成人の咳の分類

咳が発生する (図3)⁵⁾. このような解剖学的理解に基づく咳の原因診断および治療戦略は、従来より“anatomic diagnostic protocol”と呼ばれ

てきた⁷⁾(後述).

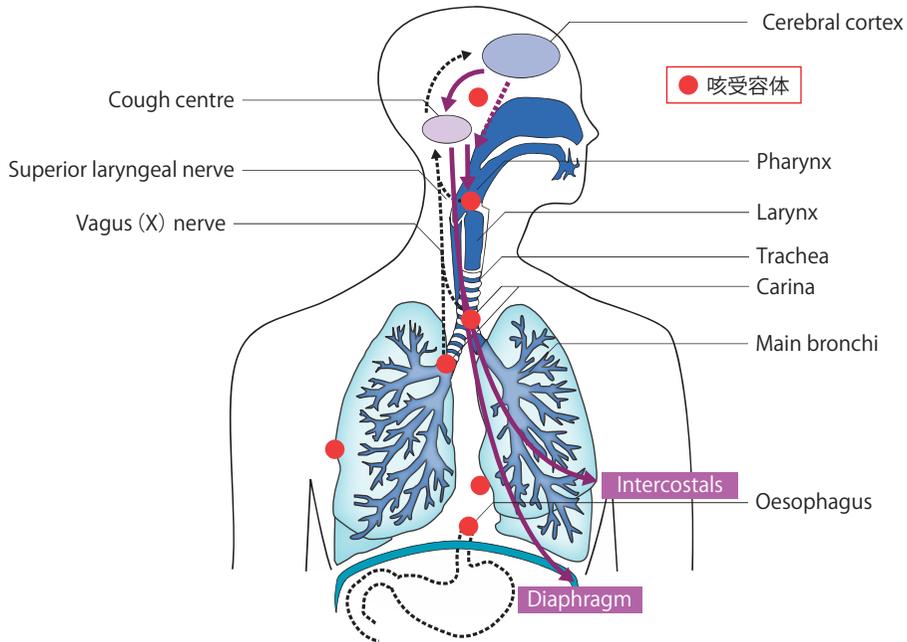


図3 咳反射経路の解剖 (文献5, 一部改変)
 咳受容体 (赤で示す) は喉頭, 下気道の分岐部, 下部食道, 胸膜, 心外膜, 外耳などに存在する。咳受容体への刺激は, 主に迷走神経 (一部上喉頭神経) の咳の求心線維を経て咳中枢や大脳皮質まで伝達される。遠心性経路から呼吸筋にインパルスが到達して咳が発生する。

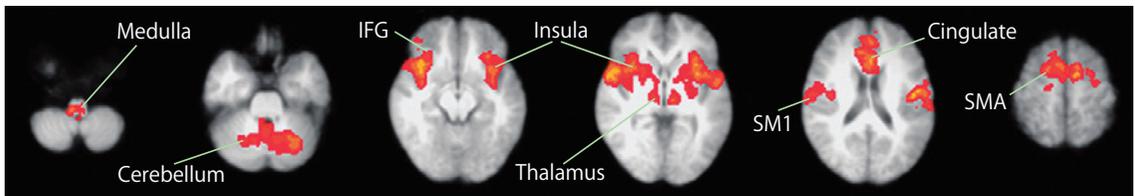


図4 咳に関連する脳の神経回路 (文献6)
 健常者におけるカプサイシン吸入による咳衝動惹起時の, functional MRIにおける脳活性化部位を示す。咳の惹起のみならず, 抑制的に作用する部位の存在も想定されている。

4. 初期診療のポイント

発熱, 血痰などの随伴症状, 身体所見, 胸部X線・血液検査などから肺癌, 肺結核などの重篤化し得る疾患を慎重に除外する。喘息を見落とさないことも重要で, 深夜や早朝の喘鳴症状の有無を丁寧に問診し, 胸部聴診では強制呼出で呼気終末の軽微な喘鳴を聴き取る。これらで

喘鳴が確認されれば喘息を疑うことができる。可能ならスパイロメトリーなどの検査を行う。

以下, 発熱などの随伴症状や胸部異常陰影, 喘鳴などの身体所見の異常を伴わない, ガイドラインが主眼とする「狭義の」慢性咳嗽について述べる。

5. 診断と治療の基本的な考え方

慢性咳嗽の原因診断は、病歴と可能な範囲で行う検査所見から疑い診断（治療前診断＝目星）をつけるが、それで確定するわけではない。疑った疾患に対する特異的治療が奏効してはじめて診断が確定する（治療後診断）²⁾。例えば、食道内視鏡で逆流性食道炎が証明されてもGERDが咳の原因とは限らず、確定診断には抗逆流療法で咳が軽快する必要がある。

咳嗽治療薬は中枢性鎮咳薬（麻薬性・非麻薬性）と末梢性鎮咳薬に分類されるが、現時点で使用できる疾患特異的な治療薬は全て末梢性に作用する²⁾。中枢性鎮咳薬は原因とは無関係に中枢レベルで咳を抑え込む非特異的治療薬であり、防御機構として「必要な咳」をも抑制する。また、中枢に作用するため便秘や眠気など副作用が多い。さらに、咳喘息やGERDなどの咳に対してコデインの最大量でもしばしば無効である。したがって、できるだけ原因を想定して特異的治療を行う必要がある²⁾。

中枢性鎮咳薬は、少なくとも初診時からの使用は明らかな上気道炎～感染後咳嗽や、胸痛、頭痛、肋骨骨折などの咳の合併症を伴い患者のQOLを著しく低下させる乾性咳嗽にとどめる。脳梗塞などの脳血管障害では、咳反射や嚥下反射が障害されて誤嚥を生じやすくなるため、不顕性のもも含めて脳血管障害の合併が多い高齢者では誤嚥のリスクを高める中枢性鎮咳薬の使用には特に注意する。湿性咳嗽では痰の咯出を障害して、喘息などの気道疾患における気道閉塞や感染症を悪化させるリスクもあるため使用しない。湿性咳嗽の対症療法は去痰薬である²⁾。

6. 主要な原因疾患の臨床像、病態、治療

1) 咳喘息

(1) 概念・定義

1970年代、米国から提唱されたcough variant asthma（日本では咳喘息と呼ぶ）の概念は、喘鳴や呼吸困難を伴わない慢性咳嗽が唯一の症状、呼吸機能ほぼ正常、気道過敏性軽度亢進、気管支拡張薬が有効、で定義される喘息の亜型・フェノタイプ（咳だけを症状とする喘息）である¹⁾。

一部の患者では喘鳴が出現し、典型的喘息に移行する。つまり、咳喘息は喘息の初期像あるいは前段階の性格も有するので、その認識は喘息の早期発見の観点からも重要である。

(2) 疫学

日本の成人喘息患者数は増加しており、有病率は5%以上と想定されている。しかし、これらの調査は喘鳴や呼吸困難を喘息診断の主な手がかりとしているため、咳喘息が含まれることは少ないと思われる。咳喘息の頻度、有病率に関する疫学データは発表されていないが、著者の経験では患者数は近年顕著に増加している（図5）⁸⁾。病名の認知度が高まったために、紹介の有無によらず受診患者数が増加した可能性はあるが、近年は喘鳴や呼吸困難を呈する典型的喘息よりも患者数が多いとの指摘も聞かれている。なお、日本の専門医の報告では欧米に比し咳喘息の頻度が高いが（表1）、その原因は、人種差による可能性のほかに、日本での吸入ステロイド薬（inhaled corticosteroids：ICS）の非専門医における普及度および投与量の低さ、専門医にフリーアクセスできる医療システムなどが影響している可能性がある³⁾。

(3) 病因

なんらかの吸入性抗原への感作（特異的IgE反応）が60%前後の患者で認められるが、個々の抗原での陽性率、陽性抗原数、総IgE値は典型的

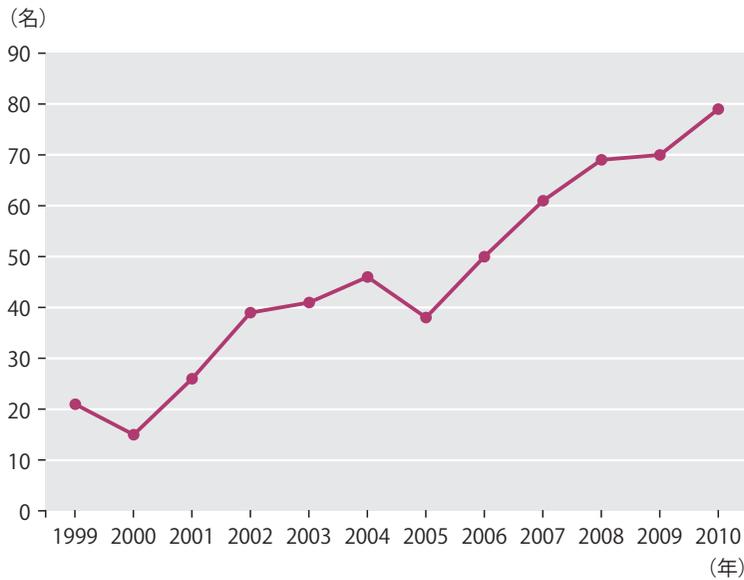


図5 咳喘息の年間初診患者数 (文献8, 一部追記)
 京都大学呼吸器内科 喘息・慢性咳嗽外来に1999～2010年に初診で受診し、咳喘息の確定診断例に至った患者数を示す。

喘息に比して低い⁹⁾。アレルギー性鼻炎の合併頻度は喘息患者で70%弱、咳喘息では50%弱であり、両疾患において鼻炎合併例では重症度や気道炎症が強いことが示されている¹⁰⁾。

(4) 病態

①気道攣縮と気道過敏性

1秒量、ピークフロー値などの気道閉塞指標は正常範囲内であることが多いが、健常者や非喘息性の咳嗽患者と比較すると、群としては軽度ながら低値を示す¹¹⁾。加えて、気管支拡張薬で咳が改善することから、喘鳴発現には至らない軽度の気道攣縮が咳受容体(A δ 受容体)を刺激して咳を生じることが想定されている。気道過敏性は、典型的喘息に比して軽い傾向がある。1秒量の経年低下は健常者、アトピー咳嗽と同等だが、難治例では顕著となり得る¹⁾。

②病理像

喀痰、気管支肺胞洗浄液、気管支生検組織の好酸球数が増加し、増加の程度が重症度と相関することから¹¹⁾(図6)、典型的喘息と同様に好

酸球の病態への関与が想定される。このことから、ICSが咳喘息の第一選択薬と位置づけられ、実際にその効果は高い。一方、喘息でも報告されているように、喀痰における好酸球、好中球の両者の増加(混合性炎症)が難治化(ICSの減量困難)に寄与するとの報告がある¹²⁾。炎症の持続に伴う気道リモデリング(基底膜肥厚、杯細胞増生、血管新生、気道壁肥厚)も典型的喘息と同様に存在し^{1,13)}、抗炎症治療の重要性を示唆する。

③カプサイシン咳受容体感受性

正常、亢進の両方が報告され、ICSでは変化しないが、ロイコトリエン受容体拮抗薬で咳の改善に伴って低下する¹⁴⁾。

(5) 臨床像

咳は深夜から早朝に悪化しやすいが、昼間のみ咳を認める患者も存在する。症状の季節性がしばしば認められる。喀痰を伴わないことが多いが、湿性咳嗽の場合も少なくない(痰は通常は少量で非膿性)。喘鳴は自・他覚的に認め

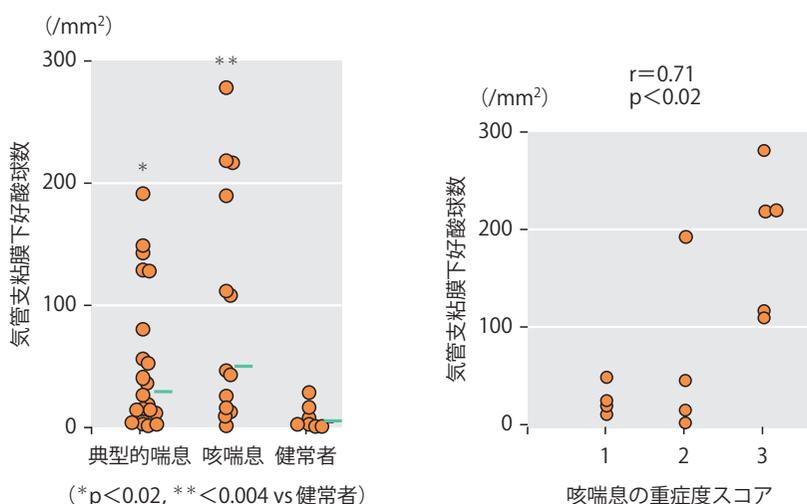


図6 咳喘息における好酸球性炎症 (文献11)

表2 咳喘息の診断基準 (文献2)

以下の1～2の全てを満たす

1. 喘鳴を伴わない咳嗽が8週間（3週間）以上持続
聴診上もwheezeを認めない
2. 気管支拡張薬（ β 刺激薬またはテオフィリン製剤）が有効

参考所見

- 1) 末梢血・喀痰好酸球増多，呼気中NO濃度高値を認めることがある（特に後2者は有用）
- 2) 気道過敏性が亢進している
- 3) 咳症状にはしばしば季節性や日差があり，夜間～早朝優位のことが多い

ず、強制呼出時にも聴取されない（わずかでも喘鳴を認める症例は「咳優位型喘息」と呼ぶ²⁾。成人では女性に多い。咽喉頭搔痒感，急性上気道炎，冷乾気，運動，受動喫煙を含む喫煙，煙，匂い，会話，雨天，花粉や黄砂の飛散などがトリガー・増悪因子である。

(6) 診断・鑑別診断

ガイドラインによる咳喘息の診断基準を表2に示す²⁾。欧米で重要視される気道過敏性検査は限られた施設でしか施行できず，また，診断における感度，特異度は100%ではない。吸入 β_2 刺激薬が咳に有効であることが咳喘息に特異的な所見であることから，気管支拡張薬で咳が

改善すれば咳喘息と診断できる²⁾。ただし，COPD（chronic obstructive pulmonary disease）の咳に有効とのエビデンスもあり，喫煙患者では留意を要する。安全性や気管支拡張効果が高い β 刺激薬の使用が推奨される。診察中の咳や突発的に生じる咳なら短時間作用性薬剤の吸入により即座に効果判定できる。夜間の咳が続く場合には長時間作用性の薬剤を1～2週間用いる。当初無効でも，製剤の切り替えやICSによる咳改善後の使用で奏効する場合がある。予後や長期治療の必要性が異なるアトピー咳嗽との鑑別のために，どこかの時点で気管支拡張薬の効果を確認しておきたい。その効果の有無の確認を待てない状況では，ICSの投与を考慮してもよい²⁾。ただし，アトピー咳嗽の頻度は咳喘息と比較して低い（表1）。

気道の好酸球性炎症¹¹⁾を反映する喀痰の好酸球増多や，その間接的マーカーである呼気中一酸化窒素濃度（日本では2013年に機種限定で保険収載）の上昇¹⁵⁾は，特異度の高い補助診断法であるが，感度は高くないため，低値でも咳喘息を除外できない。

表3 咳喘息の治療開始前の重症度と重症度別治療指針 (文献2)

	軽症	中等症以上
症状	症状は毎日ではない 日常生活や睡眠への妨げは週1回未満 夜間症状は週1回未満	症状が毎日ある 日常生活や睡眠が週1回以上妨げられる 夜間症状は週1回以上
長期管理薬	中用量吸入ステロイド薬 (使用できない場合はLTRA)	中～高用量吸入ステロイド薬, 土LABAまたはLTRAまたはテオフィリン徐放製剤 (LABAは配合剤の使用可) 2剤以上の追加やLTRA以外の抗アレルギー薬の併用も考慮してよい
発作治療	吸入SABA頓用 効果不十分なら短期経口ステロイド薬	吸入SABA頓用 効果不十分なら経口ステロイド薬 (症状に応じて治療開始時から数日間併用してもよい)

LABA: 長時間作用性吸入 β_2 刺激薬, LTRA: ロイコトリエン受容体拮抗薬, SABA: 短時間作用性吸入 β_2 刺激薬

(7) 治療と予後

典型的喘息と同じく, ICSを中心とする長期治療(軽症からのICSの連用)を基本とする. 必要に応じてICSを増量しながら, 他の長期管理薬(長時間作用性 β_2 刺激薬, ロイコトリエン受容体拮抗薬など)を追加する. 未治療例の治療は症状の強さに基づいて決定する(表3および下記に示す)²⁾.

①軽症例

中用量のICS単剤で加療する. 製剤の特徴を理解し, 患者に合った咳が惹起されにくい薬剤を選択する. 治療効果が乏しい場合, 他のICSへの変更により改善することが少なくない. 吸入手技やアドヒアランス, 局所副作用のためICSを使用しにくい場合には, 咳喘息でも単剤での短期的有効性が知られ, 好酸球性炎症も抑制するロイコトリエン受容体拮抗薬¹⁴⁾が代替薬となる.

②中等症以上

中～高用量ICSに長時間作用性 β_2 刺激薬, ロイコトリエン受容体拮抗薬, 徐放性テオフィリン製剤を併用する. これらの上乗せ薬の優先選択順位は確立されていないが, 前2者の有用性が高い. しかし, 個々の薬剤への反応性や副作用の出現しやすさは患者ごとに異なるので, 薬価や患者の嗜好も考慮して薬剤を選択する. 必要なら2剤以上を上乗せする. 吸入長時間作用性 β_2 刺激薬ではICSとの配合剤(現在, 日本では4

薬剤, 5剤型)が使用でき, 速やかな効果発現と良好なアドヒアランスが期待できる. ただし, 抗炎症作用を有さない β_2 刺激薬単剤による長期管理治療は禁忌である.

③悪化時の治療

上気道炎などによる悪化時や, ICS吸入により咳が誘発される場合, 連夜の睡眠障害など症状が強い場合には, 短時間作用性吸入 β_2 刺激薬を頓用で用い, 必要に応じて経口ステロイド薬を短期併用する(プレドニゾロン20～30 mg/日を3～7日間程度).

④難治例への対応

抗メディエーター薬(抗トロンボキサン薬など)が著効することがある. しばしば合併するGERDの治療も考慮する¹⁶⁾(後述).

⑤予後と長期治療

治療が不十分な場合, 成人患者の30%以上で喘鳴が出現し, 典型的喘息に移行する. 後ろ向き研究でICSの診断時からの使用により, この移行率が低下することが示されている. また, 移行例ではいくつかの抗原に対する特異的IgE抗体陽性率が高く, 陽性抗原数も多いことから, 感作抗原の回避も重要と考えられる⁹⁾.

ICSを中心とする治療で大多数の症例で咳嗽は速やかに軽快し, 薬剤を減量できるが, 治療中止によりしばしば再燃する. 難治例, 症状持続例では必然的に長期の治療継続が必要であ

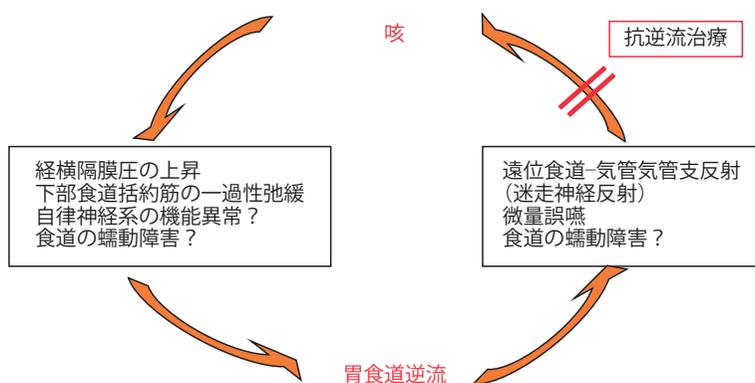


図7 咳と胃食道逆流の自己永続サイクル (文献18, 一部修正加筆)
咳が逆流を惹起し、逆流がさらに咳を悪化させる悪循環が示唆される。

り¹⁾、患者のアドヒアランスも比較的保たれる。一方、治療開始後、短期間で症状が軽快、消失した患者にいつまで治療を続けるかのエビデンスはないが、ガイドラインにはexpert opinionとして方針が示されている²⁾。

2) GERD

(1) 疫学

欧米では、GERDは咳喘息や鼻副鼻腔疾患と並んで慢性咳嗽の三大原因疾患の1つである(表1)³⁾。日本ではGERDによる慢性咳嗽は稀とされたが、京都大学呼吸器内科での調査では、1993～1996年：2%、2002～2003年：8.0%⁴⁾、2004～2006年：11.5% (他の原因疾患を合併した症例を含む)と明らかに増加している¹⁶⁾。名古屋市立大学病院での遷延性・慢性咳嗽220例(2012～2016年)の原因疾患(合併例は重複してカウント)は、咳喘息が61%、次いでGERDが42%であり(未発表データ)、GERDの増加は顕著といえる。2疾患以上を合併した症例の多くがGERDと他疾患の合併であることは特徴的である¹⁶⁾(後述)。

(2) 病態、臨床像、診断

GERDによる咳発生には、下部食道括約筋(lower esophageal sphincter: LES)の一過性弛緩の頻度が増して胃酸の低pHおよび胃内容物

の逆流が下部食道の迷走神経受容体を刺激し、中枢を介して反射的に下気道に刺激が伝わる機序(reflex theory)と、逆流内容が上部食道から咽喉頭まで到達したり下気道にまで誤嚥され直接の刺激となる機序(reflux theory)とがある。後者には食道裂孔ヘルニアなどによる恒常的なLESの弛緩が関与し、食道症状や咽喉頭症状(咳払い、嗝声、嚥下困難: 咽喉頭逆流症)を伴いやすい。また、臥位や夜間の咳の頻度が高い。一方、LESの一過性弛緩は立位時や覚醒中に好発するため、前者の機序による咳は昼間に多く、逆流が少量のため、食道症状を伴いにくい²⁾。

定型的(食道)症状である胸やけ、おくびのほか、非定型的症状として胸痛、嗝声、咳などがみられる。病歴の特徴として、会話時、食後や起床直後、就寝直後・上半身前屈・体重増加・会話に伴う咳の悪化、咽喉頭逆流症の存在が挙げられる²⁾。乾性咳嗽を呈することが多い。なお、本症はしばしばGERD以外の慢性咳嗽の原因疾患を合併しており、咳喘息など他の原因による咳がその治療で部分的にしか改善せず、GERDの治療を加えると咳が消失することはしばしば経験される^{2, 16, 17)}。この現象は、逆流が咳を惹起するだけでなく、咳が経横隔膜圧の上昇やLESの一過性弛緩を誘発し、逆流を惹起あるいは悪化させて悪循環を招くことで説明できる

(図7)¹⁸⁾。抗逆流治療によって咳が軽快すると、治療を止めてもしばらく咳が再燃しない現象⁴⁾はこの学説を支持する。

GERDの客観的な診断には上部消化管造影や食道内視鏡に加えて、最近では24時間食道pHモニタリングやpH-インピーダンスモニタリングが開発されている。しかし、検査の普及度、侵襲度などの問題から、前述した病歴や、酸逆流症状と消化管運動不全症状を評価できるFSSG (frequency scale for the symptoms of GERD)¹⁹⁾などの問診票も活用し、疑いがあれば抗逆流治療の効果を確認するのが実際的である²⁾。食道内視鏡検査は、異常(びらん)を示さない患者がむしろ多く限界がある。

3) 治療

病歴を中心に疑い(治療前診断)、抗逆流治療による咳改善により確定させる(治療後診断)²⁾。薬物療法の主眼は胃酸分泌抑制であり、第一選択薬はプロトンポンプ阻害薬であるが、酸以外の逆流や食道の蠕動不全の関与も近年重要視されており²⁾、実際にプロトンポンプ阻害薬に抵抗性で消化管運動賦活薬の併用が奏効する症例が少なくない¹⁶⁾。欧米では内科治療不応例での外科治療(噴門形成術)の有効性が報告されている。危険因子(肥満、喫煙、飲酒、高脂肪食、種々の薬剤など)の回避も重要である²⁾。

3) 副鼻腔気管支症候群

慢性副鼻腔炎(古典的な蓄膿症)と下気道の慢性好中球性炎症を合併する症候群である²⁾。慢性咳嗽の原因疾患の多くは乾性咳嗽を呈するが、本症と喫煙による慢性気管支炎は湿性咳嗽を呈することが多い。本症の喀痰は多くが膿性、好中球優位で、培養でインフルエンザ桿菌や肺炎球菌などがしばしば検出される。第一選択治療はマクロライド系抗菌薬の少量長期療法で、抗菌作用ではなく抗炎症作用により奏効する。去痰薬も有効である。なお、米国からの報告で頻度が高い「後鼻漏症候群(postnasal drip

syndrome)」(表1)は、後鼻漏の最多の原因が慢性副鼻腔炎であることから、本症とオーバーラップする可能性は否定できない。後鼻漏そのものが高頻度に咳の原因になるとする米国学派の考えに懐疑的な英国学派の意見もあり、2006年のAmerican College of Chest Physiciansによる改訂ガイドライン²⁰⁾では、「上気道咳症候群(upper airway cough syndrome)」と改名された。

4) 感染後咳嗽

急性上気道炎の急性期症状が軽快した後に咳のみが遷延する病態であり、徐々に改善して最終的には自然軽快する。咳喘息など他の原因による咳も上気道炎を契機に悪化、顕在化することが多いので、除外診断が重要である。治療が必要なら、中枢性鎮咳薬、麦門冬湯、ヒスタミンH1拮抗薬、吸入抗コリン薬などを選択する²⁾。

5) アトピー咳嗽

Fujimuraらが提唱した概念で^{1,2,21)}、咳の好発時間や季節性は咳喘息と共通する。咽喉頭のイガイガ感をしばしば伴う。気道過敏性を認めず、気管支拡張薬は無効である。カプサイシン咳感受性亢進を認め、治療により低下する。中枢気道に局限した好酸球性炎症がある²¹⁾。気道リモデリングの有無は不明である。ヒスタミンH1拮抗薬やICSが有効とされる。典型的喘息への移行は稀で、咳喘息のような長期治療は要さない²⁾。

7. 慢性咳嗽の鑑別診断フローチャート

鑑別診断の流れを図8に示す。病歴、検査やエンピリックな診断的治療によっても原因が同定されなかったり、咳喘息やその他の疾患が想定され治療したが、反応が部分的で他の疾患や病態の寄与(合併)が考えられる場合に、図内左下の点線の四角に進む。器質的呼吸器疾患、他疾患への合併が多いGERD、耳鼻咽喉科疾患、

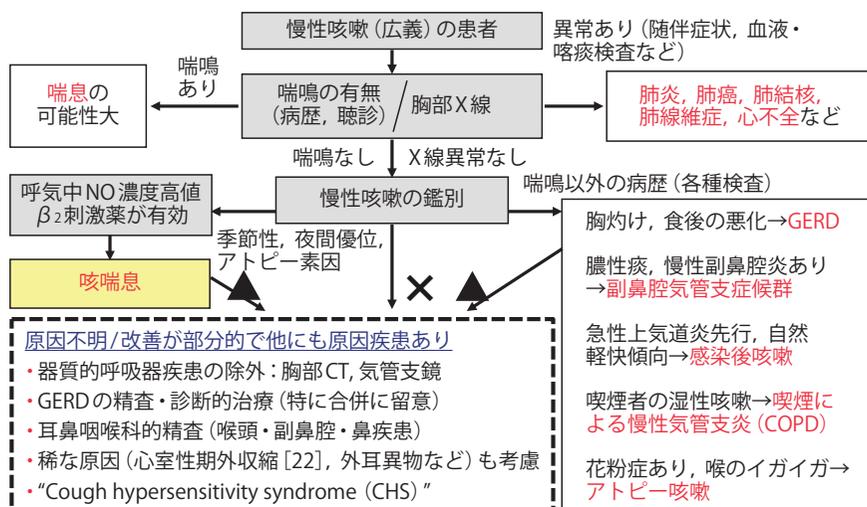


図8 慢性咳嗽の診断フローチャート

その他の稀な疾患²²⁾の可能性に加えて、認識しておく必要があるのが、次に述べるCHSの概念である。

8. CHSの概念

1) 背景

慢性咳嗽の診断と治療には、咳受容体と求心性知覚神経線維の解剖学的局在に基づく系統的アプローチ(anatomic diagnostic protocol)⁷⁾により、「原因疾患を想定し、それを治療する」戦略が長らく用いられてきた。この戦略は各国の咳嗽診療ガイドラインで採用され、一定の成功をおさめてきた。日本のガイドラインにおける治療前診断・治療後診断²⁾もこの戦略によるものであり、これにしたがって咳喘息、GERDなどの診断に至る。

著者は大学病院の専門外来で診療を行っており、スパイロメトリー、呼気一酸化窒素濃度測定、気道過敏性・可逆性試験のみならず、誘発喀痰、CT画像、必要な症例では気管支鏡、他科に依頼しての食道pHモニタリングなど、多くの

専門的検査を行える恵まれた環境にいる。しかし、その反面、紹介される患者は他施設で対応に難渋した症例が多い。過去の治療歴を含めた詳細な病歴と上記の検査を駆使して原因疾患を想定し、例えば咳喘息とGERDの合併例と治療前診断した患者において、咳喘息とGERDそれぞれに対する最大限の治療を同時に行っても効果はいずれに対しても部分的で、咳の消失に至らない場合が少なくない。他には原因疾患が想定されず、「治療後診断：咳喘息+GERD+α」などとカルテには記載する。治療は必然的に残存する「+α」による咳に対する非特異的鎮咳療法を模索せざるを得ない。さらには原因疾患の想定が困難ないわゆるidiopathic/unexplained coughも経験され、これにも上記と同様の「+α」の病態の関与も考えられる。

2) CHSとは

近年、従来からの「原因」疾患によらない共通の病態による咳過敏状態を指すCHSの概念が提唱された^{23~25)}。CHSが根幹となる基本病態であって、従来「原因」とされた疾患群はtriggerに過ぎないとする考え方である。若干の変遷を

経て、CHSの最新の定義は、「低レベルの温度・機械的・化学的刺激を契機に生じる難治性の咳を呈する臨床的症候群」となった²⁴⁾。

3) CHSの機序

従来より、咳と疼痛には共通のメカニズムが想定されてきたが、CHSにおいても神経因性疼痛と同様の機序、すなわち、TRP (transient receptor potential) V1などのTRPファミリーが寄与する知覚神経の神経過敏や中枢神経系の関与が想定されている^{6, 24~27)}。Amitriptyline (三環系抗うつ薬)、gabapentin (抗てんかん薬) といった中枢神経系疾患の治療薬であると同時に神経因性疼痛にも奏効する薬剤 (注: 日本では適応未承認) が難治例の咳に奏効するエビデンス²⁸⁾は、咳をsensory neuropathyととらえる考えを支持している。

一方、CHSの提唱者Moriceは、GERD (非酸の逆流) がCHSの共通病態であると主張している^{23, 24)}。咳と消化器症状の関連に着目した英国での疫学研究²⁹⁾では、週1回以上の咳症状 (一般住民の12%に認めた) の発現に寄与する因子についての多変量解析の結果、容易に想定される喫煙、社会階層などに加えて、逆流症状と過敏性腸症候群の存在がともに独立して寄与した (胸やけは寄与しなかった)。消化管蠕動異常の咳症状への寄与が示唆された²⁹⁾。また、著者らは咳喘息患者の咳関連QOLの決定因子を検討し

たところ、多変量解析で性差 (女性) とFSSG問診票の消化管運動不全症状のみが優位な寄与因子として残った (酸逆流症状は寄与しなかった)³⁰⁾。GERD症状 (特に非酸逆流/運動不全) の咳への幅広い関与が示唆されるが、機序を含めて詳細は今後さらに検討を要する。

おわりに

慢性咳嗽の病態、鑑別診断と治療について、従来からのanatomic diagnostic protocolに基づく総論的事項、咳喘息とGERDに重点を置いた各論、新しい概念であるCHSについて述べた。

非特異的治療薬 (現時点では中枢性鎮咳薬) は極力使用せず、原因疾患を見極めて特異的治療を行うのがガイドラインの根底にある基本方針であり、それが現在でも正しいことは再度強調しておきたい²⁾。しかし、想定した「原因」の治療に反応が不十分な難治例は少なくない。CHSの概念にはまだ議論の余地もあると思われるが、CHSの病態解明が「病態特異的な非特異的治療薬」の開発につながるならば、難治性の咳の診療に大きな福音となるであろう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 新実彰男; 講演料 (アステラス製薬, アストラゼネカ, MSD, 杏林製薬, グラクソ・スミスクライン), 寄附金 (アステラス製薬, 中外製薬, 帝人ファーマ)

文献

- 1) Niimi A, et al : Eosinophilic airway disorders associated with chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 22 : 114–120, 2009.
- 2) 日本呼吸器学会 咳嗽に関するガイドライン第2版作成委員会編 : 咳嗽に関するガイドライン. 第2版, メディカルレビュー社, 2012.
- 3) Niimi A : Geography and cough aetiology. *Pulm Pharmacol Ther* 20 : 383–387, 2007.
- 4) Matsumoto H, et al : Prevalence and clinical manifestations of gastro-oesophageal reflux-associated chronic cough in the Japanese population. *Cough* 3 : 1, 2007.
- 5) Chung KF, Pavord ID : Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 371 : 1364–1374, 2008.
- 6) Chung KF, et al : Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med* 1 : 414–422, 2013.
- 7) Irwin RS, et al : Cough. A comprehensive review. *Arch Intern Med* 137 : 1186–1191, 1977.
- 8) 新実彰男 : 危険なせき! せきぜんそく. NHKテレビテキスト「きょうの健康」 275 : 74–77, 2011.
- 9) Takemura M, et al : Atopic features of cough variant asthma and classic asthma with wheezing. *Clin Exp Allergy* 37 : 1833–1839, 2007.
- 10) Tajiri T, et al : Prevalence and clinical relevance of allergic rhinitis in patients with classic asthma and cough variant asthma. *Respiration* 87 : 211–218, 2014.
- 11) Niimi A, et al : Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 11 : 1064–1069, 1998.
- 12) Matsuoka H, et al : Inflammatory subtypes in cough-variant asthma : association with maintenance doses of inhaled corticosteroids. *Chest* 138 : 1418–1425, 2010.
- 13) Niimi A, et al : Airway remodelling in cough-variant asthma. *Lancet* 356 : 564–565, 2000.
- 14) Takemura M, et al : Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma. *Respiration* 83 : 308–315, 2012.
- 15) Chatkin JM, et al : Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 159 : 1810–1813, 1999.
- 16) 新実彰男 : 咳喘息の最新の話. *最新醫學* 70 : 1710–1715, 2015.
- 17) Jinnai M, et al : Gastroesophageal reflux-associated chronic cough in an adolescent and the diagnostic implications : a case report. *Cough* 4 : 5, 2008.
- 18) Ing AJ : Cough and gastro-oesophageal reflux disease. *Pulm Pharmacol Ther* 17 : 403–413, 2004.
- 19) Kusano M, et al : Development and evaluation of FSSG : frequency scale for the symptoms of GERD. *J Gastroenterol* 39 : 888–891, 2004.
- 20) American College of Chest Physicians : Diagnosis and management of cough executive summary : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129 (suppl) : 1–23S, 2006.
- 21) Fujimura M, et al : Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic non-productive cough. *Clin Exp Allergy* 30 : 41–47, 2000.
- 22) Niimi A, et al : Cough reflex by ventricular premature contractions. *Int Heart J* 46 : 923–926, 2005.
- 23) Morice AH, et al : Cough hypersensitivity syndrome : a distinct clinical entity. *Lung* 189 : 73–79, 2011.
- 24) Morice AH, et al : Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J* 44 : 1132–1148, 2014.
- 25) Song WJ, et al : Changing the paradigm for cough : does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy* 4 : 3–13, 2014.
- 26) Groneberg DA, et al : Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 170 : 1276–1280, 2004.
- 27) Niimi A, Chung KF : Evidence for neuropathic processes in chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 35 : 100–104, 2015.
- 28) Ryan NM, et al : Gabapentin for refractory chronic cough : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 380 : 1583–1589, 2012.
- 29) Ford AC, et al : Cough in the community : a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax* 61 : 975–979, 2006.
- 30) Kanemitsu Y, et al : Gastroesophageal dysmotility is associated with the impairment of cough-specific quality of life in patients with cough variant asthma. *Allergol Int* 65 : 320–326, 2016.