

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告 (1単位 2カリキュラムコード)

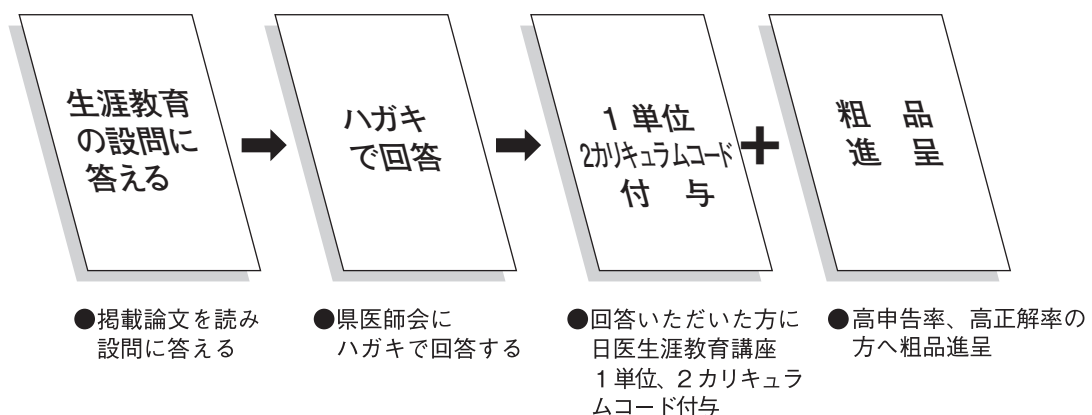
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまでは、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座5単位を付与いたしておりましたが、この度、平成22年度より、日本医師会生涯教育制度が改正されたことに伴い、6割（5問中3問）以上正解した方に1単位、2カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方のより一層のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



慢性咳嗽について

与那原中央病院 呼吸器内科 當山 真人

【要旨】

臨床の場で多く遭遇する咳嗽は、急性咳嗽、遷延性咳嗽、慢性咳嗽に分類される。このうち、慢性咳嗽は8週間以上続く咳嗽とされ、本邦では乾性咳嗽の咳喘息とアトピー咳嗽、湿性咳嗽の副鼻腔気管支症候群が3大原因とされている。咳喘息は気道過敏性が亢進しており、気管支拡張薬が有効とされるが、アトピー咳嗽は気管支拡張薬の効果は認めず、ヒスタミンH1受容体拮抗薬が有効である。副鼻腔気管支症候群は気道防御機構の傷害に関連して発症するものと推測されており、治療としては14・15員環マクロライド系抗菌薬が有効である。その他、慢性咳嗽の原因となる疾患は多数あるが、基本的なアプローチを行うことで診断や症状の改善に結び付けることが可能である。

はじめに

患者が医療機関を受診する際に、最も頻度が高い症状として咳嗽があげられる。米国では年間およそ3千万人の患者が咳嗽を主訴に医療機関を受診しており、その医療費コストは数十億ドルにおよび¹⁾、同様に英国でも咳嗽のための要する医療費が数百万ポンドに達すると報告されている²⁾。単に感冒の症状の一つとして片付けられがちである咳嗽も、症状が遷延して長期間になるとその診断と治療に苦慮すると同時に医療費コストを増大させる要因となってしまう。近年では、患者の医療に対する意識の向上と内科医師における専門性のためか、慢性咳嗽を主訴として呼吸器専門外来に訪れる患者が年々増加している。

本稿では、臨床の場で難渋することの多い遷延性・慢性咳嗽について、原因疾患の診断へのアプローチ法とともに疾患の定義、治療法などについても述べたい。

咳嗽の持続期間による分類

米国胸部専門医学会 (American Collage of Chest Physicians: ACCP) や日本呼吸器学会におけるガイドライン^{1,3)}では、ともに咳嗽の持続期間によって3週間以内を急性咳嗽 (acute cough)、3～8週間を亜急性咳嗽 (sub-acute cough) または遷延性咳嗽、8週以上を慢性咳嗽 (chronic cough) と3つに分類している (図1)。

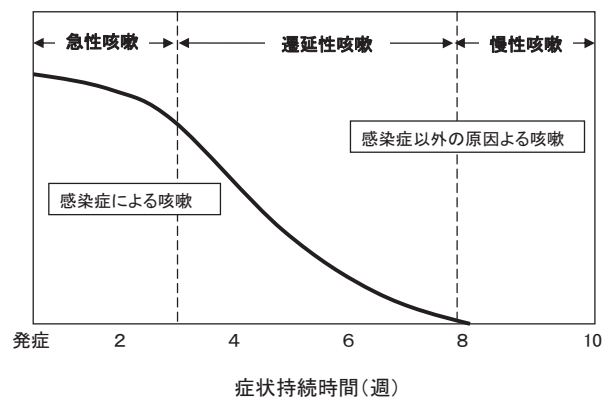


図1. 症状持続期間と感染症による咳嗽比率³⁾



急性咳嗽の原因は主として呼吸器感染症やそれに続く感染後咳嗽であるが、咳嗽の期間が長くなるに従って非感染症疾患による咳嗽の頻度が高くなる。そのため、遷延性咳嗽や慢性咳嗽では呼吸器感染症のみを鑑別疾患として考慮するのではなく、感染症以外の呼吸器疾患や耳鼻科疾患、消化器疾患などに伴う咳嗽も考慮しなければならない。多数の鑑別疾患を考えなければならぬのであれば診断に苦慮するのではないかといった懸念が出てくるが、呼吸器専門医外来における慢性咳嗽患者の確定診断と症状の改善率は、国内外を問わず約80～95%と高いことが報告されており^{3,4)}、このことから慢性咳嗽に対して基本的なアプローチを行うことが診断や症状の改善に結び付くといえよう。

慢性咳嗽の原因疾患

本邦における慢性咳嗽の原因疾患としては、咳喘息 (Cough Variant Asthma: CVA) が最も多く、その他に副鼻腔気管支症候群 (Sino Bronchial Syndrome: SBS)、アトピー咳嗽 (Atopic Cough: AC)、胃食道逆流症 (Gastro Esophageal Reflux Disease: GERD)、かぜ症候群後遷延性咳嗽 (別名: 感染後咳嗽)、ACE阻害薬による咳嗽などがある^{5,6)}。一方、欧米の報告では、喘息 (咳喘息を含む)、後鼻漏症候群 (Post Nasal Drip Syndrome: PNDS) として扱われていた上気道咳症候群 (Upper Airway Cough Syndrome)、逆流性食道炎が慢性咳嗽の3大原因とされている^{1,4,7)}。喘息について本邦のガイドライン³⁾では、慢性咳嗽の鑑別疾患から最初に除外されることになっているため原因疾患としては扱われず、一方、欧米において喘息は好酸球性気管支炎やCVA、ACを含めた喘息関連疾患として扱われているため、このような違いが生じている。CVA、AC、好酸球性気管支炎といった喘息関連疾患は、診断基準においてまだ曖昧な点が残っているため、今後さらなる検討が必要とされている⁸⁾ (表1)。

遷延性・慢性咳嗽の原因疾患を湿性と乾性の2

表1. 典型的喘息、咳喘息、アトピー咳嗽、好酸球性気管支炎の臨床的、病理的特徴

	典型的喘息	咳喘息	アトピー咳嗽	好酸球性気管支炎
症状	呼吸困難, 咳嗽, 喘鳴	咳嗽のみ	咳嗽のみ	咳嗽(しばしば上気道症状を伴う)
アトピー	しばしば+	しばしば+	しばしば+	一般の頻度と同様
気道過敏性	+	+	-	-
咳受容体感受性	正常または亢進	正常または亢進	亢進	亢進
気管支拡張薬への反応性	良好	良好	なし	なし
ステロイドへの反応性	良好*	良好*	良好*	良好
喀痰中好酸球増多(3%)	通常+	通常+	通常+	常に+
気管支生検での好酸球浸潤	+	+	+	+
平滑筋層内の肥満細胞増多	+	+	不明	-

* 喀痰好酸球の増加を認める場合

(文献8より引用)

表2. 遷延性・慢性咳嗽の原因 (湿性・乾性別)

湿性咳嗽	乾性咳嗽
副鼻腔気管支症候群	咳喘息
亜急性細菌性副鼻腔炎*	アトピー咳嗽
後鼻漏症候群*	アンジオテンジン変換酵素阻害剤による咳嗽
慢性気管支炎	胃食道逆流症
限局性気管支拡張症	感染後咳嗽
気管支喘息による気管支漏	百日咳
	肺炎クラミジア
	マイコプラズマ
	非喘息性好酸球性気管支炎**
	喉頭アレルギー
	間質性肺炎・肺線維症
	心因性・習慣性咳嗽

* : 湿性咳嗽ではなく咳払い

** : 原著は湿性咳嗽であるが、乾性咳嗽が多い

湿性・乾性咳嗽ともにあり

- 気管・気管支の腫瘍
- 気管・気管支の結核
- 気道内異物

(文献3より引用, 一部改変)

つに分類すると、表2のような疾患が挙げられる。

慢性咳嗽へのアプローチ

慢性咳嗽の患者が外来を受診した場合は、咳嗽に発熱や喀痰を伴っているかどうか、咳嗽が頻発する時間帯や誘引因子などを問診するとともに身体所見、聴診所見が重要となる。慢性咳嗽の初期診療においては、このような問診や診察を通して肺炎、急性気管支炎、肺癌、間質性肺炎などの疾患を注意深く鑑別していくことになる。特に慢性咳嗽の鑑別において気管支喘息を鑑別することは重要であるため、十分な問診とともに聴診でも強制呼気時に喘鳴 (wheeze) が聴取されないことを確認する必要がある。また、ACE阻害薬を服用中であれば、一旦中



止・変更して咳嗽が改善するかどうかを検討する。これらに該当しない場合は、次の段階として胸部X線検査を行い、肺癌、間質性肺炎、心不全などに伴う咳嗽ではないかどうか鑑別していくことになる(図2)。

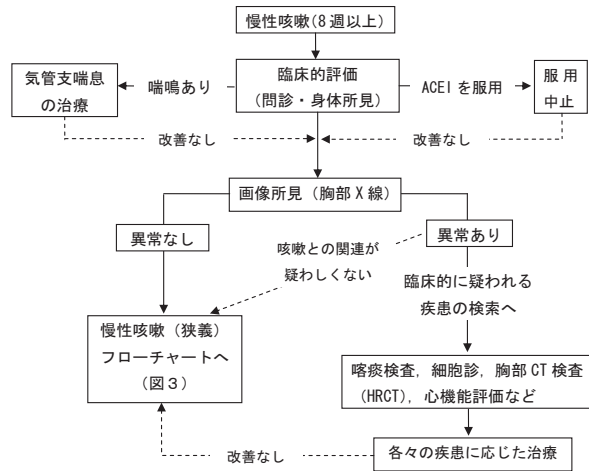


図2. 慢性咳嗽に対する初期診療のアプローチ

呼吸器学会の「咳嗽に関するガイドライン」³⁾では、慢性咳嗽の定義を「8週間以上持続する咳嗽が唯一の症状で胸部X線検査やスパイログラフィーなどの検査や身体所見では原因を特定できない咳嗽」としており、このように患者を絞り込むことで重要な慢性咳嗽の原因疾患を鑑別しやすくしている。また、このガイドラインでは慢性咳嗽診断のフローチャートにおいて治療的診断が示されている(図3)。慢性咳嗽が

湿性かであればSBSの診断となり、乾性の場合は次の段階で気管支拡張薬に対する反応性があるかどうか確認することになる。気管支拡張薬が有効であった場合はCVAの診断となるが、気管支拡張薬が無効の場合はヒスタミンH1拮抗薬の単独使用に切り替えて反応をみることになる。切り替えたヒスタミンH1拮抗薬が著効すればACと診断できるが、軽度の改善しかない場合は、気道の炎症が強いためヒスタミンH1拮抗薬の単独治療では効果が弱いと考えて吸入ステロイドを併用する。気管支拡張薬と同様、切り替えたヒスタミンH1拮抗薬も無効である場合は、他の慢性咳嗽の原因疾患を検索していく必要がある。CVAとACの鑑別は難しいが、CVAでは咳嗽の再発のリスクや喘息への移行などの問題点があるため、できる限り診断をつけていく必要がある。

慢性咳嗽で重要な3大疾患の咳喘息、アトピー咳嗽、副鼻腔気管支症候群について以下に概説する。ガイドラインでは、それぞれの診断基準に関して臨床研究用の診断基準と、一般臨床目的の簡易型診断基準が提示されているが、本稿では臨床医向けに作成された簡易型診断基準を用いた。

1) 咳喘息 (CVA)

CVAは喘鳴や呼吸困難を伴わない慢性の咳嗽のみを症状とする疾患である⁹⁾。慢性咳嗽においてCVAは最も頻度が高い疾患であり、臨床像として成人女性に多く、夜間就寝時や深夜あるいは早朝に悪化しやすく、上気道炎、冷氣、運動などが増悪因子となるといった特徴がある。アトピー素因を有する場合が多く、検査所見では気道過敏性の亢進や気道閉塞の指標となる1秒量(FEV₁)やピークフロー(PEF)が通常正常か軽度の低値を示す。また、喀痰や気管支粘膜組織における好酸球の増加を認める¹⁰⁾。CVAの簡易診断基準を表3に示す。気管支拡張薬(β2刺激薬、テオフィリン)はCVA以外の慢性咳嗽では無効であり、治療で症状が改善すればCVAと診断することができる。

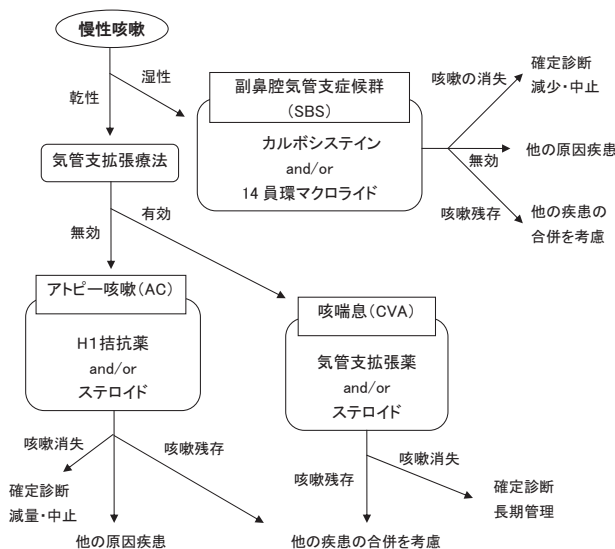


図3. 慢性咳嗽のフローチャート³⁾



表3. 咳喘息の簡易診断基準 (下記1~2のすべてを満たす)³⁾

1. 喘鳴を伴わない咳嗽が8週間以上(3週間以上)持続 聴診上も wheeze を認めない
2. 気管支拡張薬が有効

参考所見

- 1) 喀痰・末梢血好酸球像多を認めることがある(特に前者は有用)
- 2) 気道過敏性が亢進している

CVAの治療方針は典型的喘息と同様である。ガイドラインでは治療を状態に応じて3段階に分けており、段階に応じた治療法を推奨している³⁾。(1) 間欠的に咳嗽を認める場合は、気管支拡張薬〔短時間作用型β2刺激薬吸入(サルタノール®、メプチン®など)〕やテオフィリン薬(テオドール®、ユニフィル®など)を屯用で用いる。(2) 咳嗽が持続的にあるか、間欠的でも上記治療でコントロールできない場合は、早期より吸入ステロイド薬(fluticasone propionate(フルタイド®)200~400 μg/日、budesonide(パルミコート®)400~800 μg/日、HFA-BDP(キュバール®)200~400 μg/日、ciclesonide(オルベスコ®)200~400 μg/日、あるいはそれ以上)を導入する。必要に応じて長時間作用型β2刺激薬や徐放性テオフィリン薬を併用する。抗アレルギー薬(ヒスタミンH1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トシル酸スプラタスト)の有効性も報告されている。(3) 急性悪化時や、ステロイド吸入により咳嗽が誘発される場合には、経口ステロイド薬(プレドニゾン20~30mg/日)を3~7日間程度用いる。CVAでは早期に治療を開始することが大切であるが、症状が改善したからといって早急に治療を終了すると再発する可能性があるため、喘息治療のように吸入治療薬を漸減していくことも大切である。これまでの報告では成人例の30%以上で経過中に喘鳴が出現して、喘息に移行するとされている¹¹⁾。

2) アトピー咳嗽(AC)

ACはFujimuraら¹²⁾が提唱した概念で、アトピーと関連する咳嗽であり、患者は喉の搔痒感を伴う乾性咳嗽を唯一の症状とする。中年以

降の女性に多く、咳嗽発作が就寝時、深夜から早朝、起床時に多くみられるといった特徴がある。また、冷氣、暖気、会話、受動喫煙などで咳嗽が誘発されやすい。CVAと喘息では好酸球浸潤が中枢気道から末梢気道であるのと異なり、ACでは中枢気道に限定している¹²⁾。また、ACはCVAや喘息のような気道過敏性を認めず、気管支拡張薬も無効であり、経過中に喘息を発症することも稀である。一方、咳感受性が亢進している(CVAでは亢進していないことが多い)ことも特徴とされる。ACの簡易型診断基準を表4に示す。

表4. アトピー咳嗽の簡易診断基準 (下記1~4のすべてを満たす)³⁾

1. 喘鳴や呼吸困難を伴わない乾性咳嗽が8週間(3週間)以上持続
2. 気管支拡張薬が無効
3. アトピー素因を示唆する所見(注1)または誘発喀痰中好酸球増加の1つ以上を認める
4. ヒスタミンH1受容体拮抗薬または/およびステロイド薬にて咳嗽発作が消失

注1. アトピー素因を示唆する所見:

- (1) 喘息以外のアレルギー疾患の既往あるいは合併
- (2) 末梢血好酸球増加
- (3) 血清総IgE値の上昇
- (4) 特異的IgE陽性
- (5) アレルゲン皮内テスト陽性

治療はヒスタミンH1受容体拮抗薬が有効である(有効率は60%程度)。効果不十分であれば吸入ステロイド薬を用いる。さらに重症例には、喘息やCVAと同様に経口ステロイド薬(プレドニゾン20~30mg/日)を用いた治療を行う。

3) 副鼻腔気管支症候群(SBS)

SBSは慢性咳嗽のなかでも湿性咳嗽を来す代表的疾患であり、「慢性・反復性の好中球の気道炎症を上気道と下気道に合併した病態」として定義されている¹³⁾。この定義に示されている上気道病変は慢性副鼻腔炎であり、この慢性副鼻腔炎に下気道病変の気管支拡張症、慢性気管支炎(喫煙による慢性気管支炎とは別の病態)、びまん性汎細気管支炎(Diffuse Pan Bronchiolitis: DPB)といった3疾患の何れかが合併する症候群がSBSである。慢性咳嗽、特に湿性咳嗽の原因疾患として本邦では重要な



疾患とされている SBS であるが、欧米では DPB に該当する症例が非常にまれであることや、慢性気管支炎の SBS が認知されていないことなどから、慢性咳嗽の疾患として SBS は挙げられていない。

ほとんどの SBS は原因不明で発生機序が不明であるが、現在では、重要な気道防御機構の一つである粘液・線毛クリアランスの傷害や免疫能欠損・低下を来す疾患や病態がしばしば SBS の臨床像を呈することから¹⁴⁾、何らかの気道防御機構の傷害に関連して発症するものと推測されている。

SBS の臨床像を表 5 に示している。SBS の初発症状としては喀痰、湿性咳嗽が 90 % 以上に認められ、その後重症になると膿性痰を呈するようになる。このことから湿性咳嗽を呈する患者では、SBS は鑑別疾患に挙げるべき重要な疾患であると考えられる。多くの症例で副鼻腔炎症状を合併しており、後鼻漏、鼻汁、咳払いなどの症状を伴う。喀痰の一般細菌検査ではインフルエンザ菌や肺炎球菌などが検出されることが多い。

表 5. 副鼻腔気管支症候群 (Sinobronchial Syndrome: SBS) の臨床像³⁾

1. 8週間以上継続する慢性湿性咳嗽
2. 上気道炎症状を契機に湿性咳嗽の発現や悪化を認めることが多い
3. 後鼻漏、鼻汁および咳払いといった副鼻腔炎症状をしばしば伴う
4. 喘鳴を伴う呼吸困難発作を認めたことはない
5. 上咽頭や中咽頭に粘液性ないし粘液膿性の分泌物(後鼻漏)の存在ないし cobblestone appearance を認めることがある
6. 副鼻腔単純 X 線写真ないし副鼻腔 CT 検査で副鼻腔炎を示唆する画像所見をしばしば認める
7. 喀痰(自発痰、誘導痰を問わず)の炎症細胞分画では肺胞マクロファージに加え、好中球が優位に認められる。好酸球は認めないかごく少数(3%未満)、また、鼻汁中の炎症細胞分画でも好中球が認められる
8. 喀痰培養で、肺炎球菌、インフルエンザ菌などがしばしば検出される
9. 血清 IgA 高値、血清寒冷凝集素価の上昇をしばしば認める
10. 気道可逆性は陰性
11. 気道過敏性や咳感受性の亢進は伴わない
12. 気管支鏡検査を行うと非喫煙者であるにもかかわらず下気道(気管・気管支)に分泌物(喀痰)を認める
13. 治療では、14, 15員環マクロライド系抗菌薬および去痰薬の併用が有効である。軽症例では去痰薬単独でも有効な場合がある。また、喀痰分泌量の多い症例では、14, 15員環マクロライド系抗菌薬に少量のニューキノロン系抗菌薬を併用すると、より短時間で痰量が減少することが報告されている。気管支拡張薬、H1 受容体拮抗薬、抗アレルギー薬および副腎皮質ステロイド薬はいずれも無効

診断のアプローチとしては、SBS が疑われる患者に対して後鼻漏、鼻汁および咳払いとい

った副鼻腔炎に伴う自覚症状の有無を確認することから始まる。その後、上咽頭や中咽頭の粘液性または粘液膿性の分泌物の存在や、cobblestone appearance といった副鼻腔炎に伴う所見の有無をチェックするとともに画像診断(副鼻腔 X 線、CT など)を行う。また、鼻汁のある患者では鼻汁スメアを検査し、好中球が多く認められる場合は副鼻腔炎の存在が強く示唆される¹⁵⁾(表 6)。その他に SBS では、中枢性鎮咳薬、気管支拡張剤、H1 受容体拮抗薬、吸入ステロイド薬、H2 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬などの効果がないことも疾患の特徴とされる。

表 6. SBS の簡易診断基準(下記 1~3 のすべてを満たす)³⁾

1. 呼吸困難発作を伴わない咳嗽(しばしば湿性)が 8週間(3週間)以上継続
2. ①後鼻漏、鼻汁および咳払いといった副鼻腔炎に伴う自覚症状、②上咽頭や中咽頭における粘液性ないし粘液膿性の分泌物(後鼻漏)の存在ないし cobblestone appearance といった副鼻腔炎に伴う他覚所見、③副鼻腔炎を示唆する画像所見、の 3つの所見のうち、1つ以上を認める
3. 14, 15員環マクロライド系抗菌薬や去痰薬が有効

治療の第一選択は 14・15員環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、抗炎症作用によって奏効する。少量の喀痰のみの軽症例では去痰薬の単独投与でも有効な場合がある。治療薬の投与量は、エリスロマイシン 300~600mg/日、クラリスロマイシン 200~400mg/日、ロキシスロマイシン 150~300mg/日、アジスロマイシン 250~500mg/日(週 3 日)を通常 2~12 週間となっている。

終わりに

慢性咳嗽についての基本的なアプローチとともに本邦における慢性咳嗽の原因となる主要な疾患に関して概説した。慢性咳嗽については原因となるそれぞれの疾患の病態や臨床像などを理解してアプローチすることで適切な診断に至り、また、その疾患に応じた治療すれば速やかに症状を改善することが可能である。慢性咳嗽に対して臨床の場で活用していただきたい。



文献

- 1) Irwin RS, et al:
Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines,
Chest, 129 (1 Suppl) :1S-23S, 2006
- 2) Morice AH:
Epidemiology of cough,
Pulm Pharmacol Ther, 15:253-9, 2002
- 3) 日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン」,
日本呼吸器学会咳嗽に関するガイドライン作成委員会 編
東京：日本呼吸器学会,2005
- 4) Morice AH, Kastelik JA:
Cough. 1: Chronic cough in adults,
Thorax, 58 (10) :901-7, 2003
- 5) Fujimura M, et al:
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
- 6) Niimi A:
Geography and cough aetiology,
Pulm Pharmacol Ther, 20:383-7, 2007
- 7) Irwin R, Madison JM:
The diagnosis and treatment of cough,
N Engl J Med, 343:1715-1721, 2000
- 8) Brightling CE:
Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines,
Chest, 129 (1 Suppl) :116S-121S. 2006
- 9) Corrao WM, et al:
Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma,
N Engl J Med, 300:633-7, 1979
- 10) Niimi A, et al:
Eosinophilic inflammation in cough variant asthma,
Eur Respir J, 11:1064-9, 1998
- 11) Mastumoto H, et al:
Prognosis of cough variant asthma: a retrospective analysis,
J Asthma, 43: 131-5, 2006
- 12) Fujimura M, Ogawa H, Yasui M, Matsuda T:
Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic non-productive cough,
Clin Exp Allergy, 30:41-7. 2000
- 13) Greenberg SD, Ainsworth JZ:
Comparative morphology of chronic bronchitis and chronic sinusitis with discussion of “sinobronchial syndrome” ,
South Med J, 59:64-74, 1966
- 14) 杉山幸比古：
副鼻腔気管支症候群,
日臨,57：2119－22,1999
- 15) Shapiro GG, Rachelefsky GS:
Introduction and definition of sinusitis,
J Allergy Clin Immunol, 90:417-8, 1992

Q UESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻未綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座1単位、2カリキュラムコード（46.咳・痰、79.気管支喘息）を付与いたします。

咳喘息の病態、治療について

次の設問1～5に対し、○か×印でお答え下さい。

- 問1. 気道過敏性は亢進しており、喘鳴（wheeze）も認める。
- 問2. 治療薬として気管支拡張薬が有効である。
- 問3. ほとんどの症例は自然完解し、気管支喘息には移行しない。
- 問4. 重症の場合は、短期間の経口ステロイド薬が有効である。
- 問5. 湿性咳嗽を呈する。

C ORRECT ANSWER!

1月号 (Vol.46)
の正解

膀胱癌の動注療法 —膀胱温存の試み—

問題：次の内正解はどれか。

- 1) TUR は開腹手術である。
- 2) G3.T3 は浸潤癌である。
- 3) G3.T1 も浸潤癌である。
- 4) BCG膀胱内注入療法も抗癌剤治療である。

正解 2)