

咳の診かた 本当のトコロ cough

新潟県立柿崎病院院長

藤森勝也

新潟大学内部環境医学教授

成田一衛

同病院医科総合診療部教授

鈴木榮一

第6回 [完]

長引く咳嗽—かぜ症候群後咳嗽, 胃食道逆流による咳嗽



- ◆ 遷延性・慢性乾性咳嗽の4大原因疾患は咳喘息，アトピー咳嗽，かぜ症候群（感染）後咳嗽，胃食道逆流による咳嗽である
- ◆ かぜ症候群後咳嗽は別名，感染後咳嗽と言い，ウイルス感染や，マイコプラズマ肺炎，クラミジア肺炎などの呼吸器感染症の後に続く，胸部X線写真に異常所見のない，咳嗽が遷延する病態で，自然軽快傾向のある疾患である．百日咳による咳嗽も含まれる
- ◆ 胃食道逆流は生理的現象で，胃食道逆流症（GERD）は胃食道逆流により，何らかの症状や組織障害を伴う病態を指す
- ◆ 胃食道逆流による咳嗽は近年増加している
- ◆ 胃食道逆流による咳嗽は咳嗽を主症状とし，胸やけなどのGERD症状の訴えがはっきりしない場合もある
- ◆ 他の遷延性・慢性乾性咳嗽の原因が否定され，empiric therapyとしてのプロトンポンプ阻害薬（PPI）で咳嗽が改善する場合，胃食道逆流による咳嗽と診断する
- ◆ 胃食道逆流による咳嗽の治療は薬物による酸逆流抑制だけでなく，食事療法，生活習慣の改善，危険因子の除去を行う必要がある

はじめに

本邦における遷延性・慢性乾性咳嗽の4大原因疾患は咳喘息、アトピー咳嗽、かぜ症候群（感染）後咳嗽、胃食道逆流による咳嗽である。本連載第3回（No.4597, p40参照）では、GEAR CAPと記憶することを提唱した。本連載第5回（No.4606, p41参照）では、咳喘息、アトピー咳嗽について説明したので、最終回である本稿では、かぜ症候群後咳嗽と胃食道逆流による咳嗽について述べる。

咳嗽患者を診察する際、感染症、非感染症のいずれの場合もあるが、来院時には区別がつかないので、常に咳エチケット（患者、医療関係者ともにサージカルマスク装着）を遵守したい。

かぜ症候群（感染）後咳嗽の特徴

(1) 概念と診断

本邦において、最初にこの疾患概念を提唱したのは筆者らで、1995、97年に報告した。かぜ症候群は鼻汁、くしゃみ、鼻閉、発熱、流涙、咽頭痛、嘔声、食欲不振、咳嗽、喀痰などが種々の程度にみられる疾患である。かぜ症候群が遷延し、咳嗽、主として乾性咳嗽のみが続くことがしばしば経験される。これが、かぜ症候群後咳嗽である。かぜ症候群後咳嗽は別名、感染後咳嗽と言われる。欧米では「postinfectious cough」と記載される。呼吸器感染症の後に続く、胸部X線写真に異常所見のない、咳嗽が遷延する病態である。

診断に関しての詳細は、本邦ガイドライン「慢性咳嗽の診断と治療に関する指針」¹⁾に記載した。かぜ症候群後咳嗽の診断で重要なことは、かぜ症候群が先行していること、除外診断であること、自然軽快傾向のある疾患であること、である。臨床研究のための患者選

択基準（厳しい診断基準、表1）と一般臨床における診断の目安（簡易診断基準、表2）がある。

(2) 病態と治療

ウイルス感染や、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎感染後に咳嗽が続く状態がかぜ症候群後咳嗽である。通常この咳嗽は、8週間以上は続かず、自然軽快する。胸部X線写真に異常所見を認めず、肺炎を否定することが重要である。

頻度に関しては、報告者によりばらつきが見られ、遷延性・慢性咳嗽の11～25%との報告がある。マイコプラズマ肺炎やクラミジア肺炎が流行した場合、かぜ症候群後咳嗽の頻度は25～50%程度に増加する。成人は、1年間に2.2回ウイルス性気道感染症に罹患すると言われている。したがって、かぜ症候群後咳嗽が頻度の高い疾患であることは容易に理解できる。

発生機序は、よく分かっていない。ウイルス感染後に、気道上皮にあるサブスタンスPを分解する酵素のNEP (neutral endopeptidase)活性が低下することが知られている。また、ヒスタミン分解酵素が低下することも報告されている（本連載第1回、No.4589, p43, 図1参照）。加えて、気道感染による気道上皮障害、上・下気道の炎症が一過性気道過敏性亢進を引き起こす可能性が考えられている。

気管支鏡下気道生検では気管支喘息のような好酸球が見られず、リンパ球性気管支炎像を呈する。カプサイシン咳感受性は一般に亢進しており、咳嗽が改善するとともに元に戻る。一方、マイコプラズマ肺炎による咳嗽では、カプサイシン咳感受性は亢進していない。

かぜ症候群後咳嗽は上気道としての鼻・副鼻腔の炎症の遷延、下気道の炎症が咳受容体感受性亢進を引き起こし、気道過敏性を一過性に亢進させ、気道分泌物除去を悪化させる

表1 かぜ症候群後咳嗽の厳しい診断基準

1. 治療前診断基準

- ①かぜ様症状(鼻汁, くしゃみ, 鼻閉, 発熱, 流涙, 咽頭痛, 嘔声など)のあとから続く遷延性・慢性咳嗽
- ②胸部X線写真に咳嗽の原因となる異常所見を認めない
- ③呼吸機能は正常
- ④咳嗽の原因となる慢性呼吸器疾患の既往がない
- ⑤後鼻漏, アレルギー性鼻炎, 慢性副鼻腔炎, 気管支喘息, 咳喘息, アトピー咳嗽, 慢性閉塞性肺疾患, 胃食道逆流による咳嗽, ACE阻害薬内服など, 他疾患が除外できる

[参考所見]

- ・乾性咳嗽
- ・強制呼出でラ音を聴取しない
- ・喀痰検査はできる限り行い, 好酸球の増加を認めない, 結核菌は陰性
- ・末梢血好酸球数, 血清IgE値に異常を認めない
- ・気道過敏性検査に異常を認めない
- ・ピークフローは予測値または最良値の80%以上
- ・マイコプラズマ肺炎, クラミジア肺炎, 百日咳菌感染による遷延性・慢性咳嗽があり, 抗体価測定が望ましい

2. 治療後診断基準

- ①中枢性鎮咳薬, ヒスタミンH₁受容体拮抗薬, 麦門冬湯, 吸入および内服ステロイド, 吸入抗コリン薬などが有効
- ②β₂刺激薬は咳嗽抑制に無効
- ③治療後比較的速やかに咳嗽が消失(4週間程度を目安)する

表2 かぜ症候群後咳嗽の簡易診断基準

1. 治療前診断基準

- ①かぜ様症状(鼻汁, くしゃみ, 鼻閉, 発熱, 流涙, 咽頭痛, 嘔声など)のあとから続く遷延性・慢性咳嗽
- ②遷延性・慢性咳嗽を生じる他疾患が除外できる

2. 治療後診断基準

- ①中枢性鎮咳薬, ヒスタミンH₁受容体拮抗薬, 麦門冬湯, 吸入および内服ステロイド, 吸入抗コリン薬などが有効
- ②β₂刺激薬は咳嗽抑制に無効
- ③治療後比較的速やかに咳嗽が消失(4週間程度を目安)する

ために発生すると予想されている。加えて、咳嗽が既存の胃食道逆流を悪化させ、咳嗽を遷延化させるとも考えられる。また、細菌感染自体が咳嗽を悪化させているという証拠は今のところ見当たらない。

かぜ症候群後咳嗽は自然軽快傾向があるが、咳嗽が長引く場合もあり、患者は治療を希望することが多い。非麻薬性中枢性鎮咳薬、ヒスタミンH₁受容体拮抗薬、麦門冬湯が有効であり、これら3剤を併用したカクテル療法も有効である。加えて、ステロイド内服・吸入、イプラトロピウム吸入も有効である。

マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、百日咳が原因と考えられる場合には、マクロライド系抗菌薬、レスピラトリーキノロン系抗菌薬を使用する(本連載第4回, No.4602, p42, 表1参照)。

胃食道逆流による咳嗽の特徴

(1) 概念と定義

胃食道逆流とは、胃酸や胃内容物が胃から食道に逆流することである。この逆流現象は、症状を伴わないこともある。胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease; GERD)は、逆流現象により、何らかの症状や組織障害を伴う病態を指す。一般に、胸部下部食道への胃内容物逆流は、胸やけ、胸骨後部痛、胸痛、上腹部痛を来す。

胃食道逆流が呼吸器症状、疾患を引き起こすことが欧米を中心に知られてきた。海外の報告では「明確な関連あり」なのが「咳嗽」「気管支喘息」, 「関連の可能性あり」なのが「特発性肺線維症」とされている。

胃食道逆流による咳嗽は、概して、欧米では一般的である。本邦では1992年に筆者らが1例目を報告した。以後、報告例が増加している。生活の欧米化に伴い、日本人の体格が肥満化し、逆流性食道炎が増加していることが原因として考えられる。

(2) 臨床像

筆者らがまとめた15例の本邦報告例の検討では、年齢 63 ± 15 (中央値67) 歳、男性3例、女性12例、BMI 25.5 ± 1.7 (中央値25) kg/m^2 で、高齢者、女性に多かった。

咳嗽の性状は原則的に乾性咳嗽である。咳嗽は昼間も見られるが、咳喘息、アトピー咳嗽、かぜ症候群後咳嗽と同様に夜間に多い。随伴症状として、胸やけ、口腔内酸味、溜飲、嗝声などが見られることもある。咳嗽持続期間は8週～数年に及ぶ。

以下に胃食道逆流による咳嗽の臨床的特徴を示す。

- ①病歴で重要なのは胃食道逆流、逆流性食道炎を推定させる胸やけ、口腔内酸味などの症状である。QUEST問診票やFスケール問診票で評価する。
- ②身体所見では、胸部聴診上、強制呼出時でもラ音を聴取しない。
- ③検査成績では末梢血好酸球数、血清IgE値、スパイログラフィとflow-volume曲線に異常を認めない。
- ④喀痰細胞診では好酸球は増加していない。
- ⑤食道バリウム検査では、患者を臥位とし腹圧をかけると、内服したバリウムが胸部中部食道以上に逆流する。
- ⑥上部消化管内視鏡検査では、逆流性食道炎が見られれば診断に有用であるが、見られなくても、この疾患の否定はできない。
- ⑦食道pHモニターでは食道内がpH4以下になる。つまり、胃食道逆流が見られる時に咳嗽も見られる。

- ⑧咳日記による咳点数とピークフローに有意な関係はない。

(3) 基本病態

気管支鏡下気道生検では気道粘膜の扁平上皮化生、基底膜の肥厚、粘膜下リンパ球浸潤、粘膜下浮腫が見られ、非好酸球性の慢性気道炎症像を呈する。これらの変化は可逆性で、治療により咳嗽が軽快すると正常化する。また、気道過敏性は亢進しておらず、カプサイシン咳感受性は亢進している。治療により、亢進した咳感受性は正常化する。

胃食道逆流による咳嗽の発生機序として、2つの考えがある。1つは、胃食道逆流で食道下端部に存在する迷走神経末端が刺激され、反射的に気道に分布する迷走神経を刺激して咳嗽が発生するという考え (reflex theory) である。もう1つは、食道に逆流した胃内容物が気道に微量誤嚥され、気道炎症を惹起して、咳嗽が発生するという説 (microaspiration theory) である。どちらの説も支持するデータが多数存在している。加えて、咳嗽により胃食道逆流が増加し、咳嗽をさらに悪化させるというthe cough reflux self-perpetuating cycle (咳嗽—逆流自己悪循環) も考えられている。

(4) 診断

臨床研究のための患者選択基準 (厳しい診断基準、表3) と、一般臨床における診断の目安 (簡易診断基準、表4) がある。重要なことは、胃食道逆流があり、その治療で咳嗽が軽減ないし消失することである。

(5) 治療

胃酸の食道への逆流が根本原因であるので、胃酸分泌抑制療法を行う。

薬物療法ではPPI (ラベプラゾール、ランソプラゾール、オメプラゾール、エソメプラ

表3 胃食道逆流による咳嗽の厳しい診断基準

1. 治療前診断基準
 - ①遷延性・慢性咳嗽
 - ②胃食道逆流が見られる (bまたはcがある)
 - a. 胸やけ、呑酸などの胃食道逆流を疑う上部消化器症状 (QUEST問診票4点以上, Fスケール問診票8点以上)
 - b. 上部消化管内視鏡検査で食道裂孔ヘルニアまたは逆流性食道炎の所見がある, あるいは上部消化管造影検査でバリウムが胸部中部食道以上に逆流する
 - c. 消化器症状のない症例では24時間食道pHモニターで胃食道逆流を診断する
 - ③胸部X線写真に咳嗽の原因となる異常所見を認めない
 - ④呼吸機能は正常
 - ⑤咳嗽の原因となる慢性呼吸器疾患の既往がない
 - ⑥後鼻漏, アレルギー性鼻炎, 慢性副鼻腔炎, 気管支喘息, 咳喘息, アトピー咳嗽, 慢性閉塞性肺疾患, かぜ症候群後咳嗽, ACE阻害薬内服など, 他疾患が除外できる
- [参考所見]
 - ・乾性咳嗽で中高年女性に多い
 - ・咳嗽は上半身前屈, 体重増加, 会話, 食事, 起床などに伴って悪化しやすい
 - ・強制呼出でラ音を聴取しない
 - ・喀痰検査はできる限り行い, 好酸球の増加を認めない. 結核菌は陰性
 - ・末梢血好酸球数, 血清IgE値に異常を認めない
 - ・気道過敏性検査に異常を認めない
 - ・ピークフローは予測値または最良値の80%以上
2. 治療後診断基準
 - ①胃食道逆流に対する治療 (PPI, ヒスタミンH₂受容体拮抗薬など) にて咳嗽が軽快する
 - ②咳嗽軽快までには比較的時間 (2週間以上) を要することがあるので, 慎重に様子を見ていく

表4 胃食道逆流による咳嗽の簡易診断基準

1. 治療前診断基準
 - ①遷延性・慢性咳嗽
 - ②胃食道逆流が見られる
 - a. 胸やけ、呑酸などの胃食道逆流を疑う上部消化器症状 (QUEST問診票4点以上, Fスケール問診票8点以上)
 - b. 上部消化管内視鏡検査で食道裂孔ヘルニアまたは逆流性食道炎の所見がある, あるいは上部消化管造影検査でバリウムが胸部中部食道以上に逆流する
2. 治療後診断基準
 - ①胃食道逆流に対する治療 (PPI, ヒスタミンH₂受容体拮抗薬など) にて咳嗽が軽快する
 - ②咳嗽軽快までには比較的時間 (2週間以上) を要することがあるので, 慎重に様子を見ていく

ゾール) などの強力な胃酸分泌抑制薬を用いる。ヒスタミンH₂受容体拮抗薬使用の報告も以前は多かった (前記15例の治療は, ファモチジン3例, オメプラゾール7例, ランソプラゾール2例, ラベプラゾール3例)。また, シサプリド (現在発売中止) やドンペリドンが有効であったという報告もある。加えて, reflex theory の考えから, 迷走神経と気道平滑筋の神経筋接合部における神経伝達物質であるアセチルコリンを抑制する吸入抗コリン薬 (イプラトロピウム, オキシトロピウム) が,

咳嗽抑制に有効であったという報告もある。

ほかに, 逆流防止のための食事療法, 生活習慣の改善をする。食事療法として, 低脂肪食 (45g以下) の摂取と, コーヒー, お茶, チョコレート, ミント, 柑橘類 (トマト含む) の禁止などを指導し, 食後は臥位を避ける。また, 生活習慣の改善として, アルコールやタバコを禁止する。寝る時は上半身を挙上し, 腹圧を増大させる衣類は身に着けないようにする。加えて, 腹圧を上昇させ, 胃食道逆流を悪化させるような激しい運動を控える。

胃食道逆流を悪化させる危険因子を減らすことも大切である。閉塞性睡眠時無呼吸症候群が合併するのであればその治療をし、硝酸薬、プロゲステロン、カルシウム拮抗薬、ステロイド、 β_2 刺激薬、テオフィリン薬、抗コリン薬、モルヒネなどを使用している場合、可能であれば他剤に変更または中止する。また、肥満があれば減量に努める。

治療により咳嗽が軽快するまでに、比較的時間を要することが報告されている。その報告によると、胃食道逆流による咳嗽に対する内科的治療の効果は70～100%であり、咳嗽軽快までの平均期間は161～179日であった。前記15例では、咳嗽軽快までの期間は3.6±

1.5(中央値4)週であった。

■ おわりに

「長引く咳嗽」に関して、日常臨床上役立つと考えられる内容を心がけて執筆してきました。読者の先生方が咳嗽に困っている方々の役に立ち、患者さんから感謝されることを新潟の地から祈念して、稿を終えさせていただきました。長い間ありがとうございました。

● 文献

- 1) 日本咳嗽研究会, 他: 慢性咳嗽の診断と治療に関する指針(2005年度版), 前田書店, 金沢, 2006.

Column

百日咳

〔経過〕百日咳の典型的経過は、まず結膜炎、鼻炎、発熱、全身倦怠感があり、続いて咳嗽が起る(カタル期)。この時期には、白血球、リンパ球増加がみられる。次に痙咳期(咳嗽発作期)に入る。この時期は咳嗽がひどくなり、「whooping cough」と呼ばれている。成人では「発作性の咳込み」「咳込み後の嘔吐」が特徴である。この咳嗽は、4～6週間以上続く。筆者の経験では、その名の通り、100日程度続いている症例が多かった。また、女性はより重症になりやすかった。パラ百日咳でも類似した症状を示すことがある。

〔診断〕問診では周囲(家庭・学校・職場内)に同様の症状が見られるかどうか重要である。持続する咳嗽は「吸気性笛声」「発作性の咳込み」「咳込み後の嘔吐」などの特徴を有している。鼻咽腔粘液からのPCR法やLAMP法による百日咳菌の検出で確定診断できるが、特殊検査になる。一般的には、PT(pertussis toxin)やFHA(filamentous hemagglutinin)に対するIgG抗体検出を行う(EIA法)。特にPT-IgG抗体は感度76%、特異度99%で、急性感染症診断の指標となる。

〔治療〕エリスロマイシンが使用される。成人では1日1～2gを2週間使用する。治療は感染から最初の2週間のカタル期に行うべきで、鼻咽腔から百日咳菌を駆除し、咳嗽を改善させる。また、治療開始後5日間は自宅で安静にさせ、職場や学校を休ませるほうがよい(隔離、サージカルマスクをして飛沫感染対策実施)。これは、治療開始後5～7日間で百日咳菌が陰性となるからである。咳嗽発作期に治療を始めた場合、無効ではないが、効果は限られる。

エリスロマイシン耐性が約1%弱に認められるが、クラリスロマイシンやアジスロマイシンなどの新しいマクロライド系抗菌薬ももちろん有効である。百日咳による咳嗽発作に長時間作用型 β_2 刺激薬、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬、ステロイド、免疫グロブリンが有効という明確な臨床データはない。筆者の経験では、クラリスロマイシン(クラリス®など)に麦門冬湯、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬のアゼラスチン(アゼプチン®)、中枢性鎮咳薬のデキストロメトルフアン(メジコン®)の4剤カクテル療法が有効であった。