

「日本医事新報」別刷（第4589号） 2012年4月7日発行

症状別診療ガイド 咳の診かた本当のトコロ

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

症状別診療ガイド

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 1 回

咳嗽の定義, 発生機序



- ◆ 一般的に長引く咳嗽は男性より女性に多い
- ◆ かぜ症候群の咳嗽に中枢性鎮咳薬を安易に使用しない
- ◆ 湿性咳嗽には原則として中枢性鎮咳薬を使用しない
- ◆ かぜ症候群への対症療法としてのNSAIDsは咳嗽を抑制する可能性がある
- ◆ 内因性咳嗽誘発物質として、プロスタグランジン、ヒスタミンがある。これらの抑制は咳嗽抑制の可能性はある

はじめに

長引く咳嗽の診療に困ったことは？ 咳嗽は男性、女性でどちらが出やすい？ かぜ症候群の咳嗽に中枢性鎮咳薬を安易に使用していない？ かぜ症候群に使う対症療法の解熱鎮痛薬（NSAIDs）は咳嗽に効果がある？ 胸部X線写真に異常がない長引く咳嗽の患者にどんな問診、診察、検査をしたらいいの？ 治療はどうしたらいいの？ 本連載では、これらの疑問に対する答えをこれから6回にわたって掲載します。

「長引く咳嗽」臨床研究の歴史

1980年代後半から、本邦において「長引く咳嗽（遷延性・慢性咳嗽）」の臨床研究が進んできた。その流れの1つは「ACE阻害薬による咳嗽」の研究である。高血圧治療中に原因のはっきりしない咳嗽を訴える患者が多く経験され、やがて降圧薬として使用されていたACE阻害薬が原因であることがはっきりしてきた。ACE阻害薬で最も早く発売されたカプトプリル（カプトリル[®]、1983年発売）の当時の添付文書には、副作用としての咳嗽

の記載はなかった。咳嗽があまりに一般的症状のため、臨床試験段階では副作用としての咳嗽に気づかなかつたのである。

その後、ACE阻害薬による咳嗽の頻度、どのような患者に多いのか(性差があるのか)、どのような年齢層に見られるのか、発生機序、その対応方法が検討された。また、気管支喘息患者には安全に使用できるのか、気管支喘息発症と関係があるのかなどの検討もなされた。筆者もこの分野の検討を数年間続け(1989年日胸に報告)、その後「胃食道逆流による咳嗽(1992年アレルギーに報告)」「かぜ症候群後咳嗽(1995年アレルギーに報告)」の臨床研究につながっていく。

2つ目の流れは金沢大学を中心としたもので、アトピー素因があり気道に好酸球が浸潤するが、気管支喘息とは異なり、咳嗽を訴える患者の臨床的研究である。つまり、現在の「アトピー咳嗽(1989年提唱、1992年Intern Medに報告)」である。3つ目の流れは京都大学における「咳喘息(1992年日胸疾会誌に報告)」の臨床的検討で、4つ目の流れは藤田保健衛生大学からの「喉頭アレルギー(1988年研究会設立、1995年診断基準発表)」という概念の提唱である。

金沢大学の藤村政樹医師は長引く咳嗽に興味を持ち、この分野のリーダーとして、金沢で研究会を定期的に開き、咳嗽の分野に興味のある医師との交流を続けた。その研究会が発展して「日本咳嗽研究会(1998年発足)」ができ、2012年、第14回目を熊本で迎える。

咳嗽とは

咳嗽は呼吸器疾患の主要な症状である。欧米の調査によれば、咳嗽は人口の9~33%に見られ、米国ではその治療に年間100億円以上の医療費が費やされているという。元来、咳嗽は生体の防御反射であり、気道に誤って

入ってきた異物、過分泌による増加した粘液、膿・浮腫液・血液などの異常な物質を排除し、気道感染の広がりを抑制するためのものである。

咳嗽には、喀痰を伴う湿性咳嗽と喀痰を伴わない乾性咳嗽がある。咳嗽のメカニクスは深い吸気で始まり、声門が閉じ、呼気筋が収縮し、胸腔内圧が上昇し、声門が開き、一挙に肺内の空気が呼出される現象である。このスピードは、50~120m/秒、200~400km/時程度であり、1回の咳嗽で2kcalを消費すると言われている。咳嗽が続くと体力を消耗したり、肋骨骨折や胸痛を起こすのはこのためである。

喀痰を伴う湿性咳嗽は生理的咳嗽である。すなわち、痰を排出するための咳嗽である。したがって、痰が出る原因をはっきりさせる必要があり、原因療法が大切になる。原則として中枢性鎮咳薬を使用しない。かぜ症候群の原因の約9割は上気道のウイルス感染である。咳嗽はウイルスが肺内に広がらないようにするためのものであり、この生理的防御反射を抑制すると、かえって病態を悪化させ、場合により気管支炎や肺炎になってしまう。したがって、かぜ症候群の咳嗽には安易に中枢性鎮咳薬を使用しない。

気道粘液は感染防御に働いている。正常気道粘液として、1日約10~100mLが分泌されている。II型肺胞上皮細胞、クララ細胞、杯細胞、気管支腺などの分泌物からなる。気道上皮は線毛円柱上皮であり、線毛運動(1分間に1500回程度)により、分泌物はたえず上気道のほうへ送り出され(mucous escalator)、無意識に食道に飲み込まれてしまう。気道分泌物が病的に過剰になると、咳受容体(後述)を刺激して咳嗽が起こり、痰が喀出される。つまり喀痰は、過分泌された気道粘液が喀出されたもので、病的状態の徴候である。

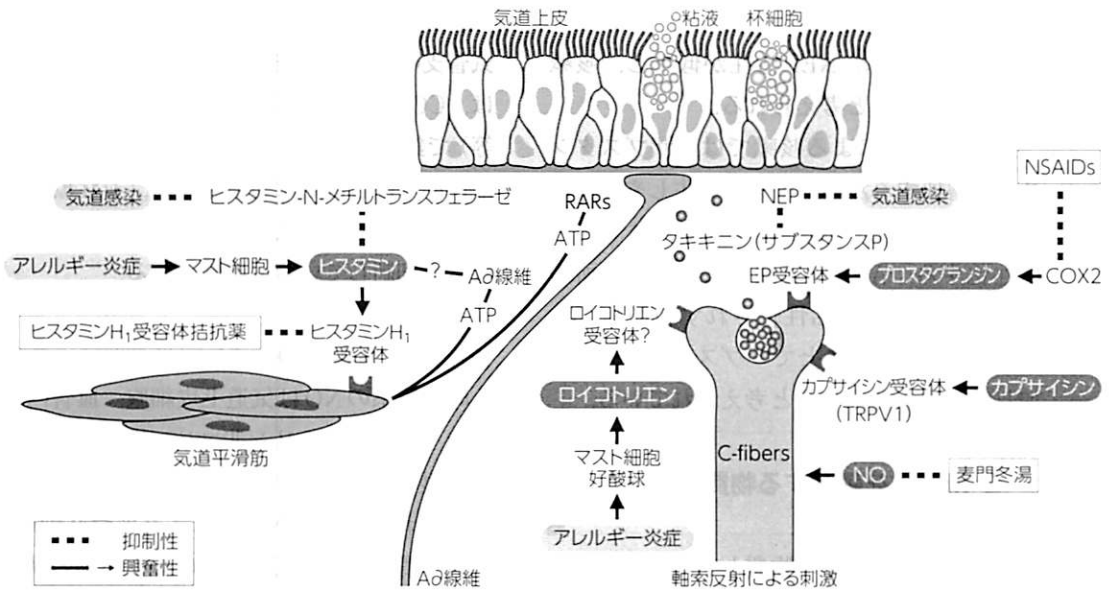


図1 C-fibersにおけるサブスタンスP遊離調節 (仮説)

一方、喀痰を伴わない乾性咳嗽は病的咳嗽である。咳嗽が続くと、身体的、心理社会的に影響を及ぼす。具体的には、心血管系(低血圧、徐脈、頻脈、意識消失発作など)、消化器系(胃食道逆流の増加、ヘルニアなど)、泌尿器・婦人科系(尿失禁など)、骨・筋肉系(肋骨骨折、胸痛など)、神経系(めまい、頭痛、咳失神、不眠など)、心理社会的(不安の増強、ライフスタイルの変化など)に影響し、QOLを悪化させる。したがって、病的咳嗽である乾性咳嗽は、その発生を抑制することが必要である。

一般的に、咳嗽は男性より女性に多いことが知られている。集団で比較すると、咳嗽反射は男性より女性で亢進している。咳嗽反射がなぜ女性で亢進しているのか、明確な理由は分かっていない。

■ 咳嗽の発生機序 (図1) ■

咳受容体は、咽頭、喉頭、気管・気管支・細気管支、胸膜、外耳道などに存在している。

咳受容体はirritant receptors (rapidly adapting receptors ; RARs) とC-fibersよりなり、咳受容体への刺激が上喉頭神経、迷走神経の求心性経路 (afferent) を介して、咳中枢である延髄の孤束核に投射され、そこから遠心性経路 (efferent) を通って咳嗽が発生する。

咳嗽反射は脳幹反射の1つであり、この反射の消失は脳死判定基準に入っている。

C-fibersが刺激されると、咳嗽に重要な神経ペプチドであるサブスタンスPなどのタキキニンが遊離し、咳嗽を発生させる。気道にはサブスタンスPを分解する酵素であるneutral endopeptidase (NEP) が存在している。

サブスタンスPは、咳嗽反射、嚥下反射に関わる神経ペプチド(11個のアミノ酸残基からなるポリペプチド)である。迷走神経、舌咽神経の知覚枝の頸部神経節で合成され、末梢神経に一定濃度で保たれている。大脳基底核にある黒質線条体で生成されるドーパミンにより合成が促進される。したがって、大脳基底核の脳梗塞では、咳嗽反射、嚥下反射が

障害される。

気道感染では、NEP活性が低下し、咳嗽が発生しやすいと考えられる。

ACE阻害薬による咳嗽では、サブスタンスPが増加するため、咳嗽が発生しやすくなると考えられる。ACEはブラジキニンを不活性化する。ACE阻害薬により気道局所のブラジキニンが不活性化されず増加し、C-fibersを刺激することでサブスタンスPが増加し、咳嗽が発生すると考えられている。

C-fibersを刺激する物質 (図1)

C-fibersを刺激する物質としてどのようなものがあるのだろうか。以前より内因性咳嗽誘発物質としてプロスタグランジン、ヒスタミンなどが想定されていた。研究が進み、プロスタグランジンや一酸化窒素はC-fibersを刺激することが分かってきた。

(1) プロスタグランジン

細胞膜のリン脂質はホスホリパーゼA₂により分解され、遊離のアラキドン酸を生成する。このアラキドン酸はシクロオキシゲナーゼ(COX)によりプロスタグランジン類やトロンボキサン類に生合成される。

COXには、構成型COX1と誘導型COX2が存在する。気管支喘息やCOPDでは気道炎症が存在し、気道上皮にCOX2誘導が増加する。気道炎症時、COX2が増加し、プロスタグランジン類、特にプロスタグランジンE₂あるいはプロスタグランジンF_{2α}が増加し、C-fibersに存在するそれぞれの受容体、EP₂あるいはEP₄受容体の刺激を介して、C-fibersからタキキニン放出が増加する。COX2阻害薬は、カプサイシン誘発咳嗽を抑制する。

ACE阻害薬による咳嗽は、NSAIDsにより抑制されることが以前から知られていた

[最初の報告はスリダク(クリノリル[®])]。気管支喘息や副鼻腔気管支症候群の咳感受性は、COX2阻害薬のエトドラク(ハイベン[®])等で鈍化することが報告されている。かぜ症候群ではしばしば発熱を伴い、対症療法薬としてNSAIDsが広く使用されているが、咳嗽を抑制している可能性がある。

(2) 一酸化窒素(NO)

呼吸器系のNOは気道上皮細胞、血管内皮細胞、非アドレナリン非コリン性神経などで、構成型一酸化窒素合成酵素(cNOS)により産生される。このNOは、気道平滑筋弛緩、血管平滑筋弛緩、気道上皮の線毛運動の調節をしている。細菌感染、抗原刺激時、誘導型NOS(iNOS)が誘導され、気道上皮細胞、血管内皮細胞、肺胞マクロファージ、好中球、好酸球などから、大量のNOが産生、放出される。iNOSによる過剰のNOは、気道上皮障害、好酸球の遊走と浸潤、血管透過性亢進を引き起こし、気道炎症を悪化させる。呼気NOは、咳喘息、気管支喘息、COPDで、健康人に比し有意に増加している。増加したNOは、C-fibersを刺激してタキキニンの放出を増大させている。

C-fibersのカプサイシン受容体はTRPV1と命名されている(コラム参照)。TRPV1受容体の内因性物質の1つとして、アナンダマイドがある。このアナンダマイドは、C-fibersの細胞膜上に存在するトランスポーターを介して細胞内に取り込まれ、細胞の内側に結合領域を持つTRPV1受容体を介して細胞膜を興奮させ、タキキニンの放出を増大させることで咳嗽を誘発する。NOは、アナンダマイドのトランスポーターを活性化させることが知られている。

漢方薬の麦門冬湯は、NOの合成や放出に対する阻害作用があることが知られている。また麦門冬湯は、気道感染時のNEP活性低

下を抑制する。臨床的には、麦門冬湯はかぜ症候群後咳嗽、咳喘息、咳嗽を伴う気管支喘息、COPDの咳嗽に効果がある。

(3) ヒスタミン

気道平滑筋にはヒスタミンH₁受容体が存在している。RARsやC-fibers周辺には、ヒスタミンH₁受容体があることが推定されている。また、ヒスタミンと気道平滑筋からのATP遊離に相互作用があることが知られている。すなわち、ヒスタミンが気道平滑筋からのATP遊離を促進し、ATPはマスト細胞からのヒスタミン遊離を促進する。ATP受容体はRARsやC-fibersに存在しており、咳嗽反射の調節に関係している。気道上皮にはヒスタミンを分解する酵素のヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼがあるが、気道感染時にはこの活性が低下し、ヒスタミン分解が障害され、咳嗽が発生すると推定されている。

臨床的には、ヒスタミンH₁受容体拮抗薬は、アトピー咳嗽、咳喘息、かぜ症候群後咳

嗽を改善する。

慢性咳嗽における誘発略痰中の炎症性メディエータ濃度を測定した報告では、特発性咳嗽ではヒスタミン、プロスタグランジンD₂、E₂が、咳喘息ではヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジンD₂、E₂が増加していた。



おわりに



次回からは、診療に困ることが多い、長引く咳嗽（遷延性・慢性咳嗽）の原因、鑑別診断、問診、診察、検査、治療について解説していきます。お楽しみに。

参考文献

- ・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。
- ・藤森勝也，他：日胸48：994，1989。
- ・藤森勝也，他：気管支学14：817，1992。
- ・藤森勝也，他：アレルギー41：454，1992。
- ・藤森勝也，他：アレルギー44：1418，1995。
- ・藤森勝也，他：アレルギー46：420，1997。
- ・藤村政樹 編：慢性咳嗽を診る（改訂版），医薬ジャーナル社，大阪，2010。
- ・藤森勝也：喉頭20：74，2008。
- ・藤森勝也，他：アレルギー48：713，1999。
- ・藤森勝也，他：咳と痰 ダイナミック・メディシン1，西村書店，新潟，2003。
- ・三嶋理晃 編：咳と痰の臨床，医薬ジャーナル社，大阪，2010。
- ・新実彰男，他：日胸疾会誌30：1077，1992。
- ・内藤健晴：日気管食道会報52：120，2001。
- ・内藤健晴：ENTONI26：14，2003。
- ・Fujimura M, et al：Intern Med31：447，1992。
- ・Niimi A, et al：Lancet356：564，2000。
- ・Fujimura M, et al：Clin Exp Allergy30：41，2000。
- ・Fujimori K, et al：Allergol Int46：51，1997。
- ・Kamei J, et al：Eur J Pharmacol497：233，2004。
- ・Kamei J, et al：Eur J Pharmacol528：158，2005。
- ・Kamei J, et al：Eur J Pharmacol547：160，2006。

Column

カプサイシン受容体

唐辛子は、緑色のものを青唐辛子、熟した赤いものを赤唐辛子と言う。赤唐辛子の辛味成分はカプサイシンである。カプサイシンを低濃度から高濃度まで段階的に吸入していくと、ある濃度で咳が出てくる。この濃度を（カプサイシン）咳感受性と定義している。咳感受性（咳嗽反射）は女性が男性より敏感である。気道上皮に存在する咳受容体のC-fibersに対するカプサイシンが作用する場所がカプサイシン受容体である。カプサイシン受容体はパニロイド受容体サブタイプ1（vanilloid receptor 1）でTRPV1（transient receptor potential cation channel subfamily V member 1）と分類されている。