

専門医に学ぶ 成人と小児のための 長びく咳の治療指針

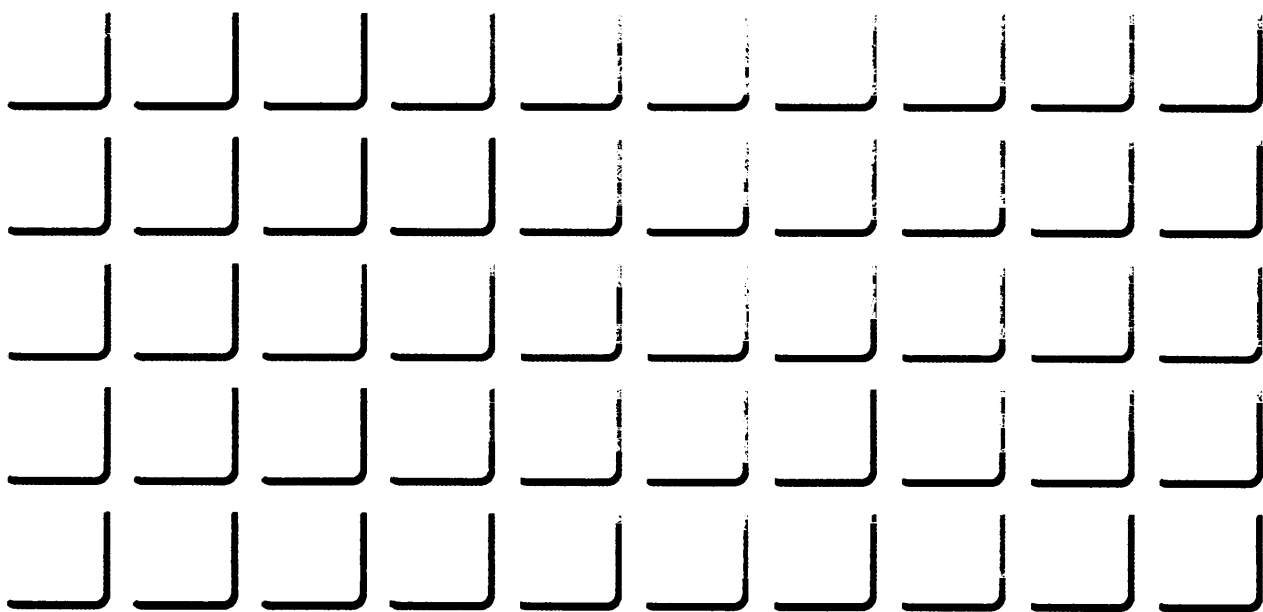
—日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン 第2版」に準拠して—

監修 **足立 満** 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 教授/山王病院 アレルギー内科

編集 **新実 彰男** 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 教授

相良 博典 昭和大学医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門 教授

吉原 重美 獨協医科大学医学部 小児科学 准教授



かぜ症候群（感染）後による咳

新潟県立柿崎病院 藤森勝也

新潟大学医歯学総合病院 医科総合診療部 鈴木栄一 新潟大学大学院医歯学総合研究科(第二内科) 成田一衛

どのような疾患か？

概念と症状

いわゆる「かぜ」（かぜ症候群）は、呼吸器系の炎症症状をきたす疾患の総称である。主にウイルス感染による上気道（鼻腔や咽頭など）の炎症性疾患である。急性上気道炎、急性鼻咽頭炎、急性咽頭・喉頭蓋炎まで含む概念とされる。80～90%はウイルス（インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、RSウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、コロナウイルス、アデノウイルスなど）が原因で、残り10～20%は、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジアなどの細菌が原因である。

かぜ症候群の症状は、鼻汁、くしゃみ、鼻閉、発熱、流涙、咽頭痛、嘔声、咳嗽、頭痛、全身倦怠感などである。通常1週間程度で治癒に向かう。一部の症例では、ほかの症状は改善したが、咳嗽のみが長びく。筆者らは長びく咳嗽に興味をもち症例集積していたが、咳喘息、アトピー咳嗽、胃食道逆流による咳嗽、ACE阻害薬による咳嗽などの原因が否定され、かぜ症候群の後から咳嗽のみが長びく一群の症例群があることに気づき、1995年、1997年に、「かぜ症候群後遷延性・慢性咳嗽」（postinfectious cough）と名称した。

postinfectious cough を詳細に報告したのは、Poeらである。1989年のCHESTに、139例の8週間以上続く慢性咳嗽の原因疾患として、後鼻漏39例（28%）、喘息46例（33%）、胃食道逆流7例（5%）、かぜ症候群後15例（11%）、慢性気管支炎10例（7%）、心因性2例（1%）を挙げ、かぜ症候群後咳嗽の重要性を指摘した。Poeらが指摘したかぜ症候群後咳嗽15例は、上気道感染後から咳嗽が続いていた。15例中13例は、気道過敏性の亢進を認めなかった。2例は気道過敏性検査をしていなかった。15例中6例は抗ヒスタミン薬やステロイド薬で軽快している。詳しくは、気道過敏性が亢進していなかった13例中3例は、寒冷凝集反応が亢進しており、肺炎マイコプラズマ感染症が原因と考えられた。

3例は自然軽快し、6例は短期間のステロイド薬で治療し（うち5例が改善し、1例はさらに抗ヒスタミン薬とヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬で治療している）、残る1例は、追跡できなくなっていた。

筆者らは、1995年に、わが国で初めて postinfectious chronic cough と名称した症例を報告¹⁾した。

59歳女性で、非喫煙、ACE阻害薬なし、アレルギー歴なし、胃食道逆流症状なし、かぜ症候群が先行しその後8週間以上乾性咳嗽が持続していた。胸部X線写真に異常所見なく、CRP陰性、寒冷凝集素価陰性、肺炎マイコプラズマ抗体価陰性、呼吸機能検査に異常のない症例であった。麦門冬湯により症状は改善している。1997年に提唱した診断基準（表1、2）に合致する22例を集めて病態と治療成績を報告²⁾した。全例非喫煙、ACE阻害薬を内服しておらず、アトピー歴がない症例である。男4例、女18例、年齢は24~74歳で中央値65歳であった。胸部X線写真、呼吸機能検査、末梢血好酸球数、血清IgE値、肺炎マ

表1 かぜ症候群（感染）後（遷延性・慢性）咳嗽：きびしい診断基準

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なし
- 3) 呼吸機能が正常
- 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、は原則として除外する

参考所見

- 1: 乾性咳嗽
- 2: 強制呼出でラ音を聴取しない
- 3: 喀痰検査はできるかぎり行い、好酸球の増加を認めないこと。結核菌は陰性であること
- 4: できれば、末梢血好酸球数、血清IgE値に異常を認めないこと
- 5: 気道過敏性検査に異常を認めないこと
- 6: ピークフローは、予測値または最良値の80%以上であること
- 7: 肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア、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薬、吸入抗コリン薬などが有効
- 2) β₂受容体刺激薬は、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（感染）後（遷延性・慢性）咳嗽：あまい（簡易）診断基準

1. 治療前診断基準

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. 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薬、吸入抗コリン薬などが有効
- 2) β₂受容体刺激薬は、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

イコプラズマ抗体価に異常所見を認めなかった。10例で得られた喀痰検査、2例で実施した気管支粘膜生検像のいずれにも好酸球性気道炎症を認めなかった。20例で咳日記を用いて、咳嗽の治療経過を評価している。臭化水素酸デキストロメトルファン（メジコン®）とオキサトミド（セルテクト®）による治療で10例が軽快した。1例は脱落例で、残り9例中3例は麦門冬湯単独で、4例はこれらの併用で、2例はこれらの併用に塩酸オザグレルを合わせて改善している。

● 基本病態

十分解明されていない。気管支粘膜生検や喀痰検査では、非好酸球性気道炎症、リンパ球性気管支炎の像を呈するとされる。生理学的には、カプサイシン咳感受性は亢進しており、治療により改善する。推定される咳嗽発生機序として、気道感染により、気道粘膜に存在するニュートラル・エンドペプチダーゼの活性が低下し、気道局所にサブスタンスPが増加して咳嗽が発生するとの考えがある。また、気道感染により、気道粘膜に存在するヒスタミンN-メチル基転移酵素活性が低下して、内因性咳嗽誘発物質のヒスタミン分解が障害され、咳嗽が発生するとの考えもある。加えて、気道感染による気道上皮障害、上気道・下気道の気道炎症が一過性気道過敏性亢進をひき起こすであろうとの考えがある。かぜ症候群後咳嗽は、上気道としての鼻や副鼻腔の炎症の遷延、下気道の炎症が咳受容体感受性を亢進させ、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ために発生するとも考えられている。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。

● 検査

わが国において、胸部X線写真に異常がなく、ACE阻害薬を内服していない、鼻・副鼻腔疾患がない、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（非喘息性好酸球性気管支炎）、かぜ症候群（感染）後咳嗽、胃食道逆流による咳嗽である〔GEAR CAP（ギアキャップ）と記憶する。GEAR CAPとは、GE（A）R（gastroesophageal reflux：胃食道逆流による咳嗽）、C（cough variant asthma：咳喘息）、A（atopic cough：アトピー咳嗽）、P〔postinfectious cough：かぜ症候群（感染）後咳嗽〕。その鑑別診断（表3）と診断の流れ（フローチャート）を示した。重要な点は、喀痰中好酸球増加の有無（増加：咳喘息、アトピー咳嗽）、気道過敏性亢進の有無（亢進：咳喘息）、QUEST問診票またはFスケール問診票（QUEST 4点以上、Fスケール8点以上：胃食道逆流による咳嗽を疑う）である。かぜ症候群後咳嗽は、咳喘息、アトピー咳嗽、胃食道逆流による咳嗽などのほかの原因疾患が除外されて診断される（表1、2）。

表3 遷延性・慢性乾性咳嗽の原因疾患とその鑑別診断, 治療

	咳喘息	アトピー咳嗽	かぜ症候群後咳嗽	胃食道逆流による咳嗽
好発年齢	若年～中高・老年	若年～中高年	中高・老年	中高・老年(肥満, 脊椎後弯)
性 差	男≦女	男<女	男<女	男<女
かぜ症状先行	時にあり	時にあり	あり	時にあり
末梢血好酸球数	増加または正常	増加または正常	正常	正常
血清 IgE 値	増加または正常	増加または正常	正常	正常
喀痰中好酸球比率	増加	増加	正常	正常
%1秒量	低下または正常	正常	正常	正常
ピークフローの日内変動	あり	なし	なし	なし
ピークフローの日差変動	あり	なし	なし	なし
気道過敏性	亢進	正常	正常	正常
咳感受性	正常または亢進	亢進	亢進	亢進
気管支拡張薬の効果	有効	無効	無効	無効
主な治療薬	ヒスタミンH ₁ 受容体拮抗薬	有効	有効	
	ロイコトリエン受容体拮抗薬	有効		
	Th2 サイトカイン抑制薬	有効	有効	
	β ₂ 刺激薬	有効	無効	無効
	テオフィリン薬	有効		
	抗コリン薬	有効		有効
	ステロイド薬	有効	有効	有効, 無効の相反する報告あり
	麦門冬湯	有効		有効
	プロトンポンプ阻害薬			

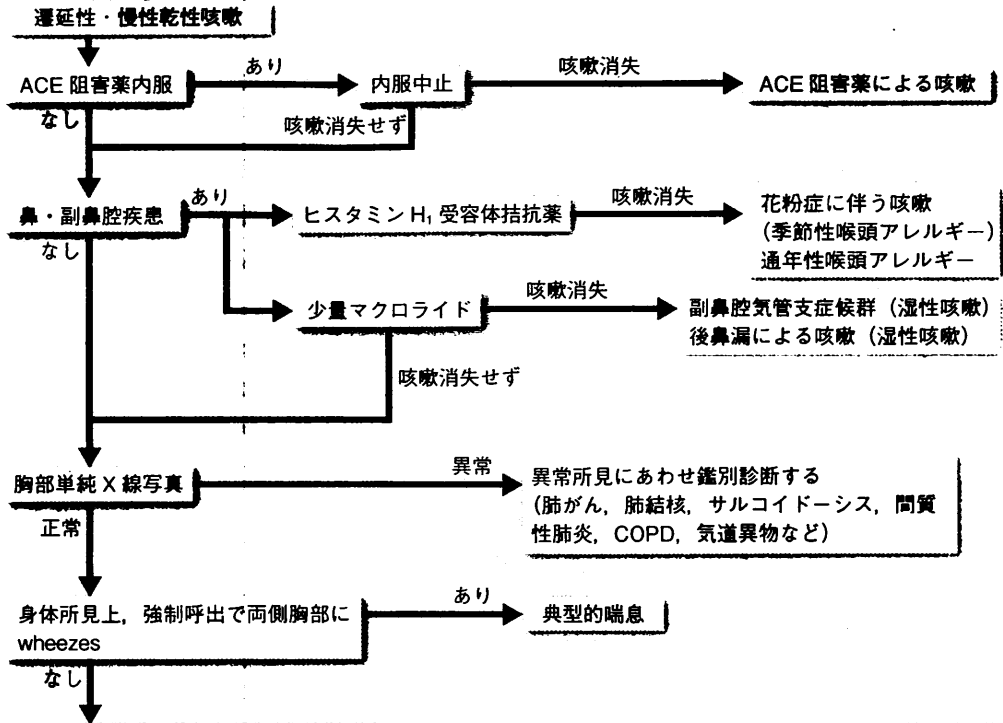
これらの疾患以外では、心因性咳嗽、稀な疾患として、気管・気管支結核、気管・気管支腫瘍、気道異物などがある（フローチャート）。

胸部 X 線写真に異常がなく、ACE 阻害薬を内服していない、遷延性・慢性湿性咳嗽の原因の大部分は副鼻腔気管支症候群であり、喫煙による慢性気管支炎もある。

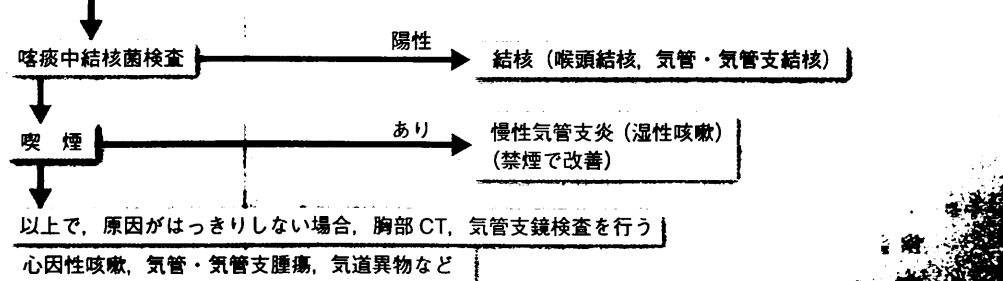
複数の原因疾患が同時に存在する場合もある。例えば胃食道逆流は、それ自体が咳嗽の原因疾患となる一方、咳喘息やかぜ症候群後咳嗽で、持続する咳嗽により胃食道逆流が増悪し、咳嗽反射を亢進させ、咳嗽を悪化させることがある。

したがって、検査では、QUEST 問診票や F スケール問診票、胸部 X 線検査、呼吸機能検査、末梢血好酸球数、血清 IgE 値、CRP、喀痰中好酸球割合、鼻汁中好酸球割合、肺炎マイコプラズマ抗体価、肺炎クラミジア抗体価、百日咳抗体価などを順次組み合わせて行い、鑑別診断³⁾ していく。

フローチャート 遅延性・慢性乾性咳嗽診断 (の疾患を考える) (筆者オリジナル)



喀痰中好酸球	QUEST 問診票	気道過敏性		咳感受性
あり	4点以上	亢進	咳喘息 + 胃食道逆流症 (気管支拡張薬で改善, 時にPPI併用)	亢進
あり	4点未満	亢進	咳喘息 (気管支拡張薬で改善)	正常
あり	4点以上	正常	アトピー咳嗽 + 胃食道逆流症 (H ₁ 拮抗薬またはステロイド薬で改善, 時にPPI併用)	亢進
あり	4点未満	正常	アトピー咳嗽 (H ₁ 拮抗薬またはステロイド薬で改善)	亢進
なし	4点以上	正常	胃食道逆流症 (PPIで改善)	亢進
なし	4点未満	正常	かぜ症候群後咳嗽 (H ₁ 拮抗薬, 麦門冬湯で改善)	亢進
なし	4点以上	正常	かぜ症候群後咳嗽 + 胃食道逆流症 (H ₁ 拮抗薬, 麦門冬湯で改善, 時にPPI併用)	亢進



QUEST問診票の代わりに、Fスケール問診票使用の場合は8点以上を陽性とする。

診察・診断

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、ほかの原因疾患を除外する問診、診察を行うことである。

問診で重要な ASAHI-N

長びく咳嗽の診断、鑑別診断で重要な問診事項は、ASAHI-N（「あさひー日本」と記憶）を確認することである。ASAHI-Nとは、A（ACE 阻害薬内服の有無）、S（Smoking の有無）、A（Allergy の有無）、H（Heartburn の有無）、I（Infection の有無：地域での感染症流行状況、職場・学校・家庭での感染症の有無）、N（Nasal and paranasal sinus disease の有無）のことである。Allergy の中には、住居、職業、ペット飼育など生活環境歴も含まれる。以下に詳述する。

ACE 阻害薬内服の有無の確認は重要である。中高・老年では、高血圧、心不全や糖尿病とその腎症などの持病がある場合があり、それら疾患の治療薬として ACE 阻害薬内服の有無の問診は忘れてはならない。

喫煙歴はまた重要である。老年では、喫煙歴に関して、現在喫煙していなくても、過去の喫煙歴まで十分聴取する。現在は高齢で、喫煙していないが、過去に 1 日 20 本、20 年以上の喫煙歴があるような方々も意外に多いため、注意が必要である。現在喫煙者には、禁煙を指示する。

次に、アレルギー疾患の既往、特に小児喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎などの既往を聞く。これらのアレルギー性疾患の既往がある場合、咳喘息とアトピー咳嗽から鑑別していく。加えて、住居、職業、ペット飼育など生活環境歴についての問診も必要である。

さらに、胸やけ、口腔内に胃酸の逆流の自覚があるか否かも聞くようにしたい。QUEST 問診票や F スケール問診票を使用するとよい。それぞれ 4 点以上、8 点以上で胃食道逆流による咳嗽を疑う。

老年では、持続する咳嗽の原因として、気道異物があり、異物として、義歯や歯冠の頻度が高く、したがって、歯科治療歴などの聴取も重要である。

かぜ症候群後咳嗽の診断では、地域での感染症流行状況、職場・学校・家庭での感染症の有無をよく聞き出すことが大切である。

身体所見：p-know の確認

身体所見で重要なことは、p-know（「physical を知る」と記憶）の確認である。p-knowとは、p [postnasal drip (PND)：後鼻漏の有無]、k (kyphosis：脊椎後弯症の有無)、n (nasal voice：鼻声の有無)、o (obesity：肥満の有無)、w (wheeze：喘鳴の有無) のことである。

まず、鼻声 (nasal voice) であるか否かを判断する。鼻声の場合、鼻・副鼻腔疾患を考える。くしゃみ、鼻汁、鼻閉、後鼻漏 (postnasal drip)、頭重感、頭痛、副鼻腔周囲の痛みについての問診を加える。さらに、口腔内を観察し、上中咽頭に粘液性、粘液膿性の分泌物 (後鼻漏) や cobblestone appearance がない

か確認する。

胃食道逆流による咳嗽は、肥満 (obesity) や老年の脊椎後弯症 (kyphosis) の患者にみられることがあり、注意したい。

胸部の聴診所見では、強制呼出時 wheeze が聞かれるか否かが大切である。wheeze が聞かれるのであれば、喘息による咳嗽を考える。

かぜ症候群後咳嗽の診断では、ほかの原因疾患否定のため、p-know (PND, kyphosis, nasal voice, obesity, wheeze) を中心に身体所見をとることが大切である。

かぜ症候群後咳嗽を診断するために提唱している診断基準 (表 1, 2) を参考にしてほしい。かぜ症候群後咳嗽で重要なことは、かぜ症候群が先行していることと、除外診断であること、自然軽快傾向があることである。

治療指針

● 実際の治療

この咳嗽は、自然軽快傾向がある。しかし、咳嗽が長びく場合、QOL を損ねるので、治療が必要である。中枢性非麻薬性鎮咳薬は有効である。ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬は有効である⁴⁾。麦門冬湯は有効である^{5, 6)}。これら 3 剤を併用したカクテル療法⁶⁾ は、非常に有効である。

筆者らの成績を示す。かぜ症候群後遷延性咳嗽 22 例に対し、11 例は中枢性非麻薬性鎮咳薬の臭化水素酸デキストロメトルファン (メジコン[®]) 単独で治療し、11 例はこれにヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬のオキサトミド (セルテクト[®]) を併用して治療した。咳日記で評価した 1 週間後の咳嗽軽快率は、臭化水素酸デキストロメトルファン単独群 11%、オキサトミド併用群 64% で、両群に有意差が認められた⁴⁾。

また、別の成績を示す。かぜ症候群後 2 週間以上咳嗽が続く 25 例に対し、12 例は臭化水素酸デキストロメトルファン単独で治療し、13 例は麦門冬湯単独で治療した。咳日記で 2 群間の咳嗽抑制効果を比較検討した。両群とも有意な咳嗽抑制効果が認められた。麦門冬湯は、臭化水素酸デキストロメトルファンに比し、早期に咳嗽抑制効果がみられた⁶⁾。

さらに別の成績を示す。かぜ症候群後遷延性咳嗽 18 例に、麦門冬湯、オキサトミド、臭化水素酸デキストロメトルファンの 3 剤併用カクテル療法を行った。咳日記で評価した 1 週間後の咳嗽消失率は 50%⁵⁾ で、非常に有効であった。

肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア、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、ニューキノロン薬を使用する。

吸入抗コリン薬、吸入ステロイド薬も有効であることが報告されている。吸入ステロイド薬に関しては、有効でなかったとの報告もある。

診断的治療

臨床研究における患者選択のための基準（きびしい診断基準）と一般臨床における診断の目安〔あまい（簡易）診断基準〕をそれぞれ表1，2に示した。繰り返しになるが，かぜ症候群後咳嗽で重要なことは，かぜ症候群が先行していることと，除外診断であること，自然軽快傾向があることである。

かぜ症状が先行し，喀痰中に好酸球がみられず，気管支拡張薬が無効であれば，かぜ症候群後咳嗽の可能性が強い。さらに中枢性鎮咳薬，ヒスタミンH₁受容体拮抗薬，麦門冬湯で咳嗽が速やかに改善すれば，かぜ症候群後咳嗽と考えられる^{7,8)}。

専門医に紹介するタイミング

表1，2の治療前診断と治療後診断でも咳嗽が改善しない場合，胃食道逆流の合併や専門医（呼吸器内科）への紹介，胸部CTや気管支鏡検査などを考慮する必要がある（フローチャート）。

処方例

①アゼプチン錠（Azeptin）（1mg）：

1回1錠 1日2回 朝，就寝前

②ツムラ麦門冬湯エキス顆粒（Bakumondo-to）（3g）：

1回1包 1日3回 朝昼夕食前

併用

クラミジア肺炎やマイコプラズマ肺炎，百日咳の場合，①②に③を併用

③クラリス錠（Clarith）（200mg）：1回1錠 1日2回 朝夕食後

これらは，ABC（Azeptin，Bakumondo-to，Clarith）として記憶できる。

場合により，①②に④を併用

④メジコン錠（15mg）：1回1～2錠 1日3回 朝昼夕食後

胃食道逆流を合併し，上記治療でも咳嗽が長びく場合，①②に⑤を併用

⑤パリエット錠（10mg）：

1回1錠 1日1回 朝食後または夕食後

生活指導

咳嗽が続いている場合、咳エチケットを行うよう指導する。

[文 献]

- 1) 藤森勝也, 桜井金三, 吉住 昭: 通常の鎮咳薬で改善せず, 麦門冬湯が有効であった postinfectious chronic cough の 1 例. アレルギー 44: 1418-1421, 1995
- 2) 藤森勝也, 鈴木栄一, 荒川正昭: かぜ症候群後の慢性咳嗽の臨床像. アレルギー 46: 420-425, 1997
- 3) 藤森勝也, 鈴木栄一, 荒川正昭 他: 慢性持続咳嗽の鑑別診断における気道過敏性検査の役割. アレルギー 48: 713-718, 1999
- 4) 藤森勝也, 鈴木栄一, 荒川正昭: かぜ症候群後慢性咳嗽に対するヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬, オキサトミドの効果. アレルギー 47: 48-53, 1998
- 5) 藤森勝也, 嶋津芳典, 鈴木栄一 他: かぜ症候群後咳嗽に対する麦門冬湯, オキサトミド, デキストロメトルファンの併用療法 —予備的検討—. 日呼吸会誌 36: 338-342, 1998
- 6) Fujimori K, Suzuki E, Gejyo F: Comparison between Bakumondo-to (mai men dong tang) and dextromethorphan hydrobromide in terms of effect on postinfectious cough: A pilot study. J Oriental Med 51: 725-732, 2001
- 7) 日本咳嗽研究会, アトピー咳嗽研究会 編: 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
- 8) 藤森勝也, 下条文武: 遷延性・慢性咳嗽の鑑別診断と治療. 日本心療内科学会誌 10: 217-224, 2006

検印省略

P201

専門医に学ぶ成人と小児のための長びく咳の治療指針

—日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン第2版」に準拠して—

定価(本体 3,800 円 + 税)

2013 年(平成 25 年) 9 月 26 日発行

第 1 版第 1 刷©

監修者 ^{あ だち みつる}
足立 満

編著者 ^{にい み あき お さが ら ひろ のり よし はら しげ み}
新実彰男・相良博典・吉原重美

発行者 渡辺嘉之

発行所 株式会社 総合医学社

〒101-0061 東京都千代田区三崎町 1-1-4

電話 03-3219-2920 FAX 03-3219-0410

URL: <http://www.sogo-igaku.co.jp>

Printed in Japan

シナノ印刷株式会社

ISBN978-4-88378-859-0 C3047 ¥3800E

- ・本書に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社総合医学社が保有します。
- ・**JCOPY** <(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物>
- ・本書を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、「私的利用のための複製」など著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的利用には該当せず、違法です。また私的利用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。複写される場合は、そのつど事前に、**JCOPY** (社) 出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。