

## 慢性咳嗽の治療(Series: Management of Chronic Cough)

著者:

Prof. Ian D Pavord, 英国、Leicester大学病院、Institute of Lung health.

Prof. Kian Fan Chung, 英国、ロンドン王立病院、National Heart and Lung Institute.

the Lancet, April 19-25, 2008 西伊豆早朝カンファランス 仲田

2008年4月の the Lancet に慢性の咳の総説がありました。

ステロイドが有用とのことで大変面白い総説です。

以前、TFCに出したのですが、再掲します。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

先月4月上旬、小生39歳の発熱が2日位続き、それとともにsore throat、強い咳嗽もあり、また声がつぶれてしまい会話も困難な位になりました。PLとリンコデを処方したのですが驚いたことに咳に全く効きません。胸部X線を撮って見ましたが何もありません。気道側面でepiglottisも異常ありません。

一人整形医長ですから休むわけにもいかずマスクして診療してました。上気道炎症状は1週ほどで治まったのですが、そのあともひっきりなしにdry coughが出て1ヶ月経っても一向におさまりません。咳が始まると激しく咳き込み嘔吐しそうになりこういうのをwhooping coughと言うのかなあ、まるで百日咳みたいだと思いました。

不思議に思って採血してみたところマイコプラズマは陰性でしたが、百日咳抗体が東浜株640倍(N<10)、山口株160倍(N<10)でした。ペア血清を採らなかったので、今回の感染かどうかはわかりませんが、百日咳だったのかなあと思いました。

たまたま the Lancetの2008年4月19日号の総説に「Chronic Cough」がありましたので読んだところ、著者は原因不明の慢性咳嗽を「eosinophilic(嗜痰内好酸球>3%)」と「non-eosinophilic」に分けることを提唱しており、eosinophilicならステロイドが有効でありプレドニン30mgを2週間使えと言うのです。Eosinophilic airway diseaseの範疇には喘息も含まれます。

プレドニン内服で良いのならフルタイドでも良いのだらうと思い、早速自分に処方して使ってみました。吸った瞬間は激しく咳き込みました。ところが驚いたことにわずか2、3回吸入しただけであれほどの咳がピタリと止まってしまったのです。

わずか自分1例だけですから偶然なのかどうかよくわかりません。

現在はsymptom freeです。

果たして「eosinophilic airway disease」だったのかどうかわかりませんが、慢性咳嗽に対するステロイドの効果を実感しました。

この総説最大のポイントは次の文です。

「咳の原因が肺疾患、喫煙、ACE-Iでない場合、咳を、eosinophilic airway disease とnon-eosinophilic chronic coughの二つに分類することを我々は提唱したい。Eosinophilic airway diseaseはプレドニン30mg2週が有効である。」

また、後鼻漏による咳は治療が有効なのかどうか二重盲検試験がないそうです。またGERDによる咳はPPIを投与してもあまり効かないそうです。

西伊豆 仲田和正

.....  
最重要点

1. 上気道感染の咳は普通3週以内に治まる。
2. 慢性咳嗽は8週以上続くものを言う。
3. 咳の原因としてまず喫煙(受動喫煙も)とACE-Iを否定せよ。
4. 原因不明の場合、eosinophilicとnon-eosinophilicに分けることを提唱する。
  
5. eosinophilic(喀痰で3%以上)ならプレドニン30mg2週間が有効！
6. Non-eosinophilicではプレドニンは無効。
7. 喫煙、ACE-I、eosinophilic airway disease以外では咳治療は難しい。
8. 鼻炎治療で咳が改善するblind studyはない。
9. GERDによる咳に対しPPIの効果はあまりないが一応試みよ。

.....  
慢性咳嗽の治療(Series: Management of Chronic Cough)  
the Lancet, April 19-25, 2008 西伊豆早朝カンファランス 仲田

著者:  
Prof. Ian D Pavord, 英国、Leicester大学病院、Institute of Lung health.  
Prof. Kian Fan Chung, 英国、ロンドン王立病院、National Heart and Lung Institute.

原因のわからぬ慢性咳嗽の原因は多くは喘息、gastro-oesophageal reflux disease、上気道病変により、これらの治療で普通は治癒する。しかし治療に反応しない咳嗽がある。  
われわれは、慢性咳嗽に新たな観点を提唱したい。  
すなわち、corticosteroid-responsive eosinophilic airway diseasesと、corticosteroid-resistant non-eosinophilic coughの二つである。

1. Introduction

慢性咳嗽は8週以上に亘って続く咳を言う。この定義はこれ以上に亘って咳が続く場合は気道感染とは考えにくいことが根拠である。  
この総説では検査しても原因がよくわからない慢性咳嗽に焦点を当てる。

慢性咳嗽の評価はIrwinらが25年以上前に記載した「解剖学的診断プロトコール(anatomic,

diagnostic protocol

)」に従って行われる。これは慢性咳嗽の原因として喘息、鼻炎、副鼻腔炎、gastroesophageal reflux

は、vagal afferent nervesが分布する領域を病変とするからである。

このプロトコールに重要な改変がなされた。すなわち喘息を伴わない eosinophilic bronchitis

の存在である。

ただしこれはまだ専門科の意見 (expert opinion) であって、ランダム試験などはなされていない。

一番難しいのは、咳がはっきりした原因、例えば喫煙、ACE-I使用がなく、eosinophilic airway disease

の可能性のない時である。

咳の原因が肺疾患、喫煙、ACE-Iでない場合、咳を、「eosinophilic airway disease」と「non-eosinophilic chronic cough」の二つに分類することを我々は提唱したい。

まず eosinophilic airway disease は、次のような特徴がある。

発症年齢は全年齢、男女同じように発生し、ステロイドに対する反応は良好である。

病理は eosinophilic であり呼気NO (nitric oxide) は上昇、気道閉塞や気道の過剰反応は喘息の場合には存在する。

一方、non-eosinophilic chronic cough は、次のような特徴がある。

発症は40代から60代の婦人に多く、ステロイドに反応せず、病理はnon-eosinophilic であり呼気NOは低い。気道閉塞、気道の過剰反応などはない。

慢性咳嗽の原因として鼻炎やgastro-esophageal refluxの可能性は低く、原因というよりも

咳反射異常の悪化因子なのであろう。

喘息以外の慢性咳嗽のモデルとして、「咳反射の内因性異常」と、「悪化因子 (aggravating factor

)」の複合を考える。もし悪化因子が大きければ (例えばACE-I)、その悪化因子

を取り除けば咳は治まるだろう。もし悪化因子が小さければ (例えば鼻炎、gastro-esophageal reflux

)、それを取り除いても咳はよくなるらない。

## 2. 咳の検査

慢性咳嗽で理学所見、胸部X線、スパイログラムが正常な場合、肺がんや結核など重大な疾患があることは少ない。これらの検査はスクリーニングとして効果的であり、negativeなら患者を心配ないと安心させられる。

咳の程度を知るに「cough visual analogue scores」がある。最悪の咳を10cm、咳なしを0cmとして患者に指差させる。

咳の発症機転をよく聴きだすことは重要である。食事中に突然咳がおこったなら誤嚥だろうし、ACE-I導入後まもなくならACE-Iによる咳であろう。

喀血、喀痰、呼吸困難、全身症状を伴うようなら肺疾患だろうからHRCTや気管支鏡も要るかもしれない。感染が先行していれば気道感染後の咳だろう。

著明なwhoop、夜間のしつこい咳、嘔吐を伴うような咳は百日咳を疑う(児童、成人で増えている)。

喫煙に伴う咳は、典型的にはproductiveな朝の咳であり3ヶ月/年以上続く。治療喫煙をやめればよい。

Eosinophilic airway diseasesは夜間の咳、喘息では運動後の咳、喘息なら喘鳴があるかもしれない。検査は喘息なら気道閉塞がある。喀痰のeosinophilが3%以上ある。呼気NOが高い。喘息ならsalbutamol200 $\mu$ 吸入後にFEV<sub>1</sub>が15%以上改善する。PEFが2週で20%

以上変化する。治療はステロイド吸入またはプレドニン30mg2週間内服。

鼻炎は鼻汁、鼻閉、副鼻腔の痛み、くしゃみ、鼻の痒み、後鼻漏がある。CTで鼻粘膜の腫脹、副鼻腔の液面見られる。治療は点鼻ステロイド、ケースによっては局所アトロピント(ipratropium bromide:抗コリン剤)、経口ヒスタミン剤。

Gastro-esophageal refluxの症状は胸やけ、腹の張り、胸やけ。咳だけが唯一の症状のことがある。検査はバリウム検査、内視鏡、食道manometry、24時間PHモニター。

治療は減量、臥床時頭を高く、就寝2時間前以内に食べない、制酸剤、PPI。

感染後咳は上気道のウイルス疾患後に咳。治療は経過観察。

咳反射の計測にはcitric acidやcapsaicinを使用する。Capsaicinは確実に咳を誘発することができる。

### 3. 咳の治療

咳の間診項目として重要なのは第一に喫煙やACE-Iのような悪化因子はあるかである。

ACE-Iを中止しても咳が続く場合、喘息の可能性もある。喘息の初発とACE-Iの関連も言われたきた。Dry coughの続く患者はとりあえずACE-Iを中止すべきである。

能動喫煙は咳の有病率を2倍から3倍に、受動喫煙は1.3倍から1.6倍に増やす。喫煙と咳にはdose-response relation(用量反応関係)があり禁煙により咳の有病率は正常に戻る。短期的には禁煙で咳反射の感度が増すこともあるが、すべての慢性咳嗽患者で禁煙は必須である。

咳の評価として第2に重要なのは、慢性咳嗽がeosinophilic airway diseaseでないかどうかである。喘息はeosinophilic bronchitisと違い気道閉塞がある。喘息とeosinophilic bronchitisとの鑑別は臨床上あまり重要でない。両者ともステロイドによく反応するからである。

Eosinophilic airway diseaseでは喀痰中のeosinophilが増えている(3%以上)。

また呼気NO(nitric oxide)が増加している。この場合、ステロイドが奏効する可能性が高い。これらが陰性であっても2週間注意深く経口ステロイドを試すことをガイドラインでは勧めている。

第3に、その他の悪化因子がないかを評価する。ACE-I、喫煙、eosinophilic airway disease

以外が原因の場合、有効な治療はあまりない。  
職業上での暴露が原因のことがある。農場、瓶工場(酸)、唐辛子などである。  
週末、休日に咳が改善する場合は職場での暴露を考える。

鼻炎は副鼻腔炎、後鼻漏を伴い咳の原因とされるが、実際のところoverdiagnosis  
かもしれない。慢性咳嗽の患者に上気道症状が多いというエビデンスはない。また  
鼻炎の介入で咳が改善したという二重盲検試験もない。

その他の上気道疾患、例えばピールス性呼吸器疾患、外耳道疾患、睡眠時無呼吸  
、いびきなども咳と関連し悪化要因となっているかもしれない。

Gastro-esophageal refluxは慢性咳嗽ではよくある。下部食道括約筋がゆるみ食  
事、会話、歩行中などで咳が増加する。GERの75%は咳だけが症状と考える研究者  
もいる。  
しかし制酸剤によるGERの咳治療の結果は失望的であった。

PPI(proton-pump inhibitor)による治療結果も思わしくなかった。食道逆流と  
咳との関係は酸度よりもそのvolumeによるのかもしれない。  
原因不明の慢性咳嗽に一応、2ヶ月から3ヶ月、PPIやalginateを試してみるの reasonable  
であろう。GERが確実に咳の原因ならニッセン胃底ヒダ形成術(Nissen  
fundoplication  
)の手術もある。

上気道感染由来の咳のほとんどは3週以内に消失する。しかし中に数ヶ月続く患者  
がいる。  
その起縁菌のほとんどは不明であるが、Mycoplasma pneumoniae、Chlamydia  
pneumoniae  
、 Bordetella pertussis(百日咳)などがある。

日本ではDPB(diffuse panbronchiolitis)はステロイド抵抗性の慢性咳嗽の原因  
として良く知られており低量macrolideがその抗菌作用と無関係に有効である。副  
鼻腔炎を伴うことが多い。

#### 4. 鎮咳治療

麻薬由来の鎮咳剤としてコデインがよく使われる。コデインは脳幹および末梢受  
容体をブロックする。最近のstudyでは感冒の急性咳嗽とCOPDの咳にはコデインは  
有効でなかった。  
非麻薬性のdestromethorphan(メジコン)は上気道感染の咳にそこそこ有効であっ  
た。

モルフィンやdiamorphineの使用は悪性疾患の咳治療に限定される。  
慢性咳嗽にリドカインをネブライザーで使用されてきたが有効性ははっきりしな  
い。  
COPDに対するterbutaline(プリカニール)も同様である。

咳の新薬も開発されているが鎮咳作用を動物で実験するわけだがヒトと同様の効  
果があるのかははっきりしないため難しい。

COPDや気管支拡張症では鎮咳治療を行うと喀痰が貯まり肺炎を起しかねない。  
ACE-Iで咳を起すことにより肺炎を予防できるという報告もあり、場合によっては

咳反射の亢進は有用である。

まとめ

1. 上気道感染の咳は普通3週以内に治まる。
2. 慢性咳嗽は8週以上続くものを言う。
3. 咳の原因としてまず喫煙(受動喫煙も)とACE-Iを否定せよ。
4. 原因不明の場合、eosinophilicとnon-eosinophilicに分けることを提唱する。
  
5. eosinophilic(喀痰で3%以上)ならプレドニン30mg2週間が有効！
6. Non-eosinophilicではプレドニンは無効。
7. 喫煙、ACE-I、eosinophilic airway disease以外は咳治療は難しい。
8. 鼻炎治療で咳が改善するblind studyはない。
9. GERDによる咳に対しPPIの効果はあまりないが一応試みよ。