遷延性咳嗽と慢性咳嗽の原因疾患

—かぜ症候群後咳嗽(感染後咳嗽)と胃食道逆流による咳嗽の病態と治療—

藤森 勝也

要約：咳嗽は持続期間により分類されている。3週間以内の咳嗽を急性咳嗽、8週間以上続く咳嗽を慢性咳嗽という。3週間以上8週間未満の咳嗽は、遷延性咳嗽、subacute cough（亜急性咳嗽）と呼んでいる。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、かぜ症候群後咳嗽（感染後咳嗽）、胃食道逆流による咳嗽である。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る。かぜ症候群後咳嗽は、別名、感染後咳嗽といい、ウイルスや肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア感染後に咳嗽が遷延する病態である。ここには百日咳による咳嗽も含まれる。かぜ症候群後咳嗽は、遷延性咳嗽（亜急性咳嗽）の主要な原因疾患で、自然軽快傾向のある疾患である。一方胃食道逆流（GER）は、その名の通り、「胃内容物が食道に逆流する」ことである。胃食道逆流は、生理的現象である。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場合に使用される。胃食道逆流による咳嗽は、咳嗽を主な症状とし、胸やけなどの胃食道逆流症状の訴えがはっきりしない場合もある。診断には、24時間食道pHモニ

ターが感度、特異度ともに優れている。しかし侵襲的検査であり、一般臨床に普及していない。他の遷延性・慢性咳嗽の原因が否定され、Empirical 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。治療は、薬物（PPIやヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬など）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。治療は、2～3カ月は行ってみる必要がある。

1. 咳嗽の分類

—急性咳嗽、遷延性咳嗽、慢性咳嗽—

本邦では、咳嗽を持続期間から、急性咳嗽（3週間未満）、遷延性咳嗽（3～8週間）、慢性咳嗽（8週間以上）に分類している（1, 2）。2006年のACCPガイドライン（3）では、acute cough（3週間未満）、subacute cough（亜急性咳嗽；3-8週間）、chronic cough（8週間以上）と命名している。

本邦において、胸部X線写真に異常のない、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

表1 遷延性・慢性乾性咳嗽の4大原因疾患とその鑑別診断

	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
年齢	若年—中年	若年—中年	中高年	中高年、肥満
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

キーワード：咳嗽、かぜ症候群後咳嗽、感染後咳嗽、胃食道逆流による咳嗽
新潟県立柿崎病院（〒949-3216 新潟県上越市柿崎区柿崎 6412-1）
e-mail: k-fuji@ta2.so-net.ne.jp 原稿受領日：2008年2月7日、依頼原稿
Title: Postinfectious cough and gastroesophageal reflux-induced cough. Author: Katsuya Fujimori

図1 遷延性・慢性乾性咳嗽診断のためのフローチャート（下線の疾患をまず疑う）

嗽（非喘息性好酸球性気管支炎；NAEB, nonasthmatic eosinophilic bronchitis），かぜ症候群後咳嗽（感染後咳嗽），胃食道逆流による咳嗽である(4)．その鑑別診断（表1）と診断の流れ（フローチャート，図1）を示した．重要な点は，喀痰中好酸球増加の有無（有；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（4点以上；胃食道逆流による咳嗽を疑う）である．

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る．

2. かぜ症候群後咳嗽（感染後咳嗽）

1) 概念，定義

本邦において最初にこの疾患概念を提唱してきたのは，私たちが，1995年，1997年である(5, 6)．かぜ症候群は，鼻汁，くしゃみ，鼻閉，発熱，流涙，咽頭痛，嗄声，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．かぜ症候群の治療が遷延し，咳嗽，主として乾性咳嗽が続くことがしばしば経験され

る．これが，かぜ症候群後遷延性・慢性咳嗽である．かぜ候群後咳嗽は，別名，感染後咳嗽といわれる．欧米では，「postinfectious cough」といわれている(3)．

診断に関して，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)」に記載した通りである．かぜ症候群後遷延性・慢性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と，除外診断であることである．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，表2)と一般臨床における診断の目安(簡易診断基準，表3)がある(1, 7)．

2) 病態と治療

ウイルス感染や，肺炎マイコプラズマ，肺炎クラミジア感染後に咳嗽が続く状態を「かぜ候群後咳嗽」と定義する．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，報告者によりばらつきがみられる．遷延性・慢性咳嗽の11%～25%との報告がある．肺炎マイコプラズマや肺炎クラミジアが流行した場合，

表2 かぜ症候群後（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) 胸部レントゲン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
参考所見 2：強制呼出でラ音を聴取しない。
参考所見 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。
参考所見 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。
参考所見 5：気道過敏性検査に異常を認めないこと。
参考所見 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。
参考所見 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，これら感染症の原因診断をすることが望ましい。
2. 治療後診断基準
中枢性鎮咳薬，ヒスタミン H ₁ -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。
β ₂ 受容体刺激薬は，咳嗽抑制に無効。
治療後比較的すみやかに咳嗽が消失（4 週間程度を目安）する。

表3 かぜ症候群後（遷延性・慢性）咳嗽（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
中枢性鎮咳薬，ヒスタミン H ₁ -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。
β ₂ 受容体刺激薬は，咳嗽抑制に無効。
治療後比較的すみやかに咳嗽が消失（4 週間程度を目安）する。

かぜ症候群後咳嗽の頻度は増加し，25%～50% 程度に増加する。成人では，1 年間に 2.2 回ウイルス性気道感染症に罹患するといわれている。したがってかぜ症候群後咳嗽は頻度の多い疾患であることは容易に理解できる。

咳嗽発生機序に関して，よくわかっていない。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引き起こすであろうと考えられている。気管支鏡下気道生検では，気管支喘息のように好酸球がみられず，リンパ球性気管支炎の像を呈するとされる。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とされている。一方肺炎マイコプラズマによる咳嗽では，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。

治療に関して，この咳嗽は，自然軽快する。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。

この咳嗽は，自然軽快傾向があるが，咳嗽が長引く場合もあり，治療を希望されることが多い。中枢性非麻薬性鎮咳薬は有効である(7, 8)。ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬は有効である(9)。麦門冬湯は有効である(5, 10)。これら 3 剤を併用したカクテル療法は有効である(10)。ステロイド薬内服と吸入，臭化イプラトロピウム吸入は有効である。

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(11)。

3) 百日咳(11)

百日咳菌は，グラム陰性菌で，青少年，成人における遷延性・慢性咳嗽を引き起こす，流行性，感染性の強い菌である。この菌の感染者は，70%～100%の家族内感染を起し，50%～80%の学校内感染を引き起こす。百日咳菌ワクチン接種により，流行は抑えられてきた。しかし，青少年期，特に 10 歳～19 歳において，時々みられている。これは，ワクチン接種後 10 年程度で免疫が低下するためである。また成人でもみられ，ワクチン普及前の流行時期に得た自然免疫が低下してきているからである。

ある研究では、かぜ症候群後咳嗽（感染後咳嗽）の青少年期、成人期の19.9%が百日咳であった。

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、咳嗽がおこる（カタル期）。この時期には、白血球、リンパ球増加がみられる。つぎに痙咳期（咳嗽発作期）に入る。咳嗽がひどくなり、whooping coughと呼ばれている。成人では、咳嗽以外に、息切れ、のどの違和などを伴う。この咳嗽は、4～6週間以上続く。私の経験では、その名の通り、百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い。パラ百日咳でも類似した症状を示すことがある。

診断は、鼻咽腔粘液からのPCRによる百日咳菌の検出であるが、特殊検査になる。一般には、PT (pertussis toxin) やFHA (filamentous hemagglutinin) に対するIgG抗体検出である（EIA法）。

治療であるが、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5日間は、自宅に安静にさせ、職場や学校を休むほうが良い。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%弱に知られている。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薬は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、ステロイド薬、免疫グロブリンが有効という明確な臨床データはない。私の経験では、クラリスロマイシン（商品名：クラリス、クラリシッド）に、漢方薬の麦門冬湯、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬の塩酸アゼラスチン（商品名：アゼプチン）、中枢性鎮咳薬の臭化水素酸デキストロメトルファン（商品名：メジコン）のカクテル療法が良かったように考えている。

3. 胃食道逆流による咳嗽

1) 概念・定義

胃食道逆流 (gastroesophageal reflux, GER) とは、胃酸や胃内容物が食道に逆流することである。正常人でも、この逆流現象は、症状を伴わず、みられている。胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease, GERD) は、逆流現象により、何らかの症状や身体所見が引き起こされた場合のことである。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、上腹部痛をきたす。

胃食道逆流により、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。咳嗽、気管支喘息、慢性気管支炎、肺線維症、気管支拡張症、肺炎、肺化膿症、呼吸不全などである(12-18)。本邦でも、報告例(19-29)が増加してきている。

胃食道逆流による咳嗽は、報告者によりその頻度に違いがみられる。概して、欧米では一般的である。本邦では、1992年に1例目が報告された(19)。以後自験例を含め報告例が増加している(19-25)。生活の欧米化に伴い、日本人の体格も肥満化し、逆流性食道炎も増加しており、この疾患の重要性が増している。本邦報告例を中心に、わかっていることを記載した。

2) 臨床像

高齢、女性に多い。

15例の本邦報告例の検討(27)では、年齢 63 ± 15 (中央値67) 歳、男3例、女12例、BMIは、 25.5 ± 1.7 (中央値25) kg/m^2 以上であった。

咳嗽の性状は、原則的に乾性咳嗽である。咳嗽は、昼間もみられるが、夜間に多く、咳喘息、アトピー咳嗽、かぜ症候群後遷延性・慢性咳嗽と同様である。随伴症状として、胸やけ、口腔内酸味、溜飲、嗝声などがみられることもある。

咳嗽持続期間は、8週～数年におよび、診断と治療の難しさを感じさせる。

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。

身体所見では、胸部聴診上、強制呼出時でもラ音は聴取しない。

検査成績では、末梢血好酸球数、血清IgE値、スパイログラフィーとflow-volume曲線に異常を認めない。喀痰細胞診では、好酸球は増加していない。

食道バリウム検査では、患者を臥位にし腹圧をかけさせると、内服したバリウムが、胸部中部食道以上に逆流する(19, 20)。

上部消化管内視鏡検査では、逆流性食道炎がみられることが多い。

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みられるときに、咳嗽もみられる(22)。

咳日記による咳点数とピークフローの関係では、両者に有意な関係はない(7)。

3) 基本病態

気管支鏡検査による気道生検では、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、粘膜下浮腫がみられ、非好酸球性の慢性気道炎症がみられる。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していた(20, 21)。

表 4 胃食道逆流による咳嗽の診断基準（きびしい診断基準）

1. 治療前診断基準
1) 遷延性・慢性咳嗽.
2) 胃食道逆流がみられる (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).
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) 胸部レントゲン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, アトピー咳嗽, 慢性閉塞性肺疾患, ACE 阻害薬内服, は除外する.
参考所見 1: 乾性咳嗽で, 中高年女性に多い.
参考所見 2: 強制呼出でラ音を聴取しないこと.
参考所見 3: 喀痰検査はできる限り行い, 好酸球の増加を認めないこと. 結核菌は陰性であること.
参考所見 4: できれば, 末梢血好酸球数, 血清 IgE 値は正常であること.
参考所見 5: 気道過敏性試験に異常を認めないこと.
参考所見 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.
2. 治療後診断基準
胃食道逆流に対する治療 (proton pump inhibitor, H ₂ -blocker など) にて咳嗽が軽快すること.
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, 慎重に様子をみていくこと.

表 5 胃食道逆流による咳嗽の診断基準（簡易診断基準）

1. 治療前診断基準
1) 遷延性・慢性咳嗽.
2) 胃食道逆流がみられる.
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).
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, バリウムが中部食道以上に逆流する.
2. 治療後診断基準
胃食道逆流に対する治療 (proton pump inhibitor, H ₂ -blocker など) にて咳嗽が軽快すること.
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, 慎重に様子をみていくこと.

気道過敏性は亢進していない. 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 (30).

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, 反射性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) であり, 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. どちらの説をも支持するデータが多数存在している (17, 18). 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 (17, 18).

4) 診断 (表 4, 5)

臨床研究のための患者選択基準 (きびしい診断基準, 表 4) と, 一般臨床医のための診断の目安 (簡易診断基準, 表 5) が示されている. 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

胃酸が食道に逆流することが, 根本原因であるので, これを治療する.

肥満者が多いので, 体重を減らすよう指導する.

食事療法として, 胃食道逆流をおこしにくい食事をとる. すなわち高蛋白, 低脂肪食をとり, アルコールを控える. チョコレートも好ましくない.

食後は臥位をさける.

薬物療法では, ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬 (シメチジン, ラニチジンの報告は多い), プロトンポンプ阻害薬 (ラベプラゾール, ランソプラゾール, オメプラゾール) などの強力な酸分泌抑制薬を用いる (本邦 15 例の治療 27) 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, シサプリドやドンペリドンが有効であった報告もある.

また, 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はアセチルコリンであり，ここを抑制する抗コリン吸入薬の臭化イプラトロピウム，臭化オキシトロピウムが，咳嗽抑制に有効であったと報告されている(24)。

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(1)。胃食道逆流による咳嗽に対する内科治療の効果は，70%～100%であり，咳嗽軽快までの平均期間は，161～179日であった(1)。本邦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(26, 27)。

文 献

- 1) 慢性咳嗽の診断と治療に関する指針．日本咳嗽研究会，アトピー咳嗽研究会編．前田書店；2006.
- 2) 咳嗽に関するガイドライン．日本呼吸器学会編．日本呼吸器学会；2005.
- 3) Diagnosis and Management of Cough Executive Summary. CHEST. 2006;129:1S-36S.
- 4) 藤森勝也，他．日本心療内科会誌．2006;10:217-224.
- 5) 藤森勝也，他．アレルギー．1995;44:1418-1421.
- 6) 藤森勝也，他．アレルギー．1997;46:420-425.
- 7) 慢性咳嗽を診る．医薬ジャーナル社；2002.
- 8) 藤森勝也，他．日本医事新報．2006;4266:103-105.
- 9) 藤森勝也，他．アレルギー．1998;47:48-53.
- 10) 藤森勝也，他．日呼吸会誌．1998;36:338-342.
- 11) 藤森勝也，他．アレルギー・免疫．2004;11:209-218.
- 12) Irwin RS, et al. CHEST. 1998;114:133S-181S.
- 13) Irwin RS, et al. Am Rev Respir Dis. 1990;141:640-647.

- 14) Poe RH, et al. CHEST. 1989;95:723-728.
- 15) Irwin RS, et al. Am Rev Respir Dis. 1981;123:413-417.
- 16) Irwin RS, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1989;140:1294-1300.
- 17) Ing A. Am J Med. 1997;103(5A):91S-96S.
- 18) Ing AL, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149:160-167.
- 19) 藤森勝也，他．アレルギー．1992;41:454-458.
- 20) 藤森勝也，他．日胸疾会誌．1993;31:1303-1307.
- 21) Fujimori K, et al. Allergol Int. 1997;46:51-56.
- 22) 西 耕一，他．日胸疾会誌．1995;33:652.
- 23) 田中繁宏，他．アレルギー．1996;45:584.
- 24) 田中繁宏，他．呼吸．1997;16:1340.
- 25) 松本久子，他．日呼吸会誌．2000;38:461-465.
- 26) 藤森勝也，他．アレルギー科．2001;11:344-347.
- 27) 藤森勝也，他．日呼吸会誌．2003;41(増刊号)：100.
- 28) 藤森勝也，他．日胸疾会誌．1994;32:1088-1093.
- 29) Fujimori K, et al. Allergol Int. 1997;46:167-172.
- 30) 藤森勝也，他．喘息．2007;20:53-57.

著者プロフィール

藤森 勝也（ふじもり かつや）

新潟県立柿崎病院長，医学博士。

◇1985年自治医科大学卒業，2007年4月より現職。◇著書：「慢性咳嗽の診断と治療に関する指針」（前田書店），「慢性咳嗽を診る」（医薬ジャーナル社），「咳嗽」（新興医学出版社），「正しく知って治すアレルギー」（新潟日報社）。◇趣味：ソフトテニス，スキー，温泉めぐり。