咳喘息

100

咳喘息は喘息の亜型であり、「喘鳴や呼吸困難を伴わない慢性咳嗽が唯一の症状、呼吸機能はほぼ正常、気道過敏性軽度亢進、気管支拡張薬が有効な疾患」と定義される。多くは好酸球性気道炎症を伴い、典型的喘息と同様に気道リモデリングも生じ得る。診断に際し、気管支拡張薬の有効性を確認することが重要で、気道過敏性亢進、呼気NO（nitric oxide）上昇、末血/喀痰好酸球増多は診断の参考となる。治療は、吸入ステロイド薬をベースに、必要に応じて、気管支拡張薬やロイコトリエン受容体拮抗薬を併用する。

[日内会誌 109: 2116~2123, 2020]

Key words 咳喘息, 慢性咳嗽, 好酸球, 吸入ステロイド薬 (ICS)

齋藤 純平

はじめに

日常診療において、長引く咳や頑固な咳を主訴に医療機関を受診する患者は多く、近年、増加の一途を辿っている。なかでも、慢性咳嗽（8週以上持続する咳嗽）は、原因も多岐に亘り、日常診療で行われる胸部聴診、胸部X線ならびに呼吸機能検査で異常を示さないことも多く、診断や治療に難渋することもしばしばである。慢性咳嗽疾患の頻度から考えると、欧米では、咳喘息、胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease：GERD）ならびに後鼻漏が三大原因と考えられている。一方、本邦の疫学調査では、遷延性・慢性咳嗽患者において、咳喘息が全体の半数以上を占め、最も頻度が高く、欧米諸国に比べても高い¹⁾。

咳喘息という疾患概念は、1979年にアメリカ

人研究者Corraoらが提唱したことに始まる²⁾。その後、さまざまな検討がなされ、今日において、咳喘息は、気管支喘息（以下、喘息）の亜型として、「喘鳴や呼吸困難を伴わない慢性咳嗽が唯一の症状、呼吸機能はほぼ正常、気道過敏性軽度亢進、気管支拡張薬が有効な疾患」と定義され、広く認知されるようになってきた。本稿では、2019年に改訂された「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019」¹⁾（日本呼吸器学会）に基づき咳喘息について概説する。

1. 咳喘息の病因

外因性抗原に対する特異的IgE (immunoglobulin E) 抗体が陽性の咳喘息が約60%前後で認められるが、その陽性率、陽性数ならびに総IgE値は典型的喘息に比べて低い^{3,4)}。一方、抗原特

福島県立医科大学呼吸器内科学講座，福島県立医科大学附属病院臨床研究管理部

Pathophysiology, diagnosis, and management of cough. Topics : IV. Cough variant asthma.

Junpei Saito : Department of Pulmonary Medicine, Fukushima Medical University, Japan and Clinical Research Management Unit, Fukushima Medical University Hospital, Japan.

図1 喘息性咳嗽（咳喘息/咳優位型喘息）患者における咳嗽頻度と喘息関連指標との関係（文献9より作図）

A：咳嗽頻度と気道炎症（FeNO）の関係。

B：咳嗽頻度と気流閉塞（FEV₁）の関係。

C：咳嗽頻度と気道過敏性（Dmin）との関係。

Dmin：呼吸抵抗が上昇し始めるメサコリンの吸入累積投与量を指し、メサコリン1 mg/mlを1分間吸入した量を1単位として表す。喘息患者の大部分はDmin<10単位である。

喘息性咳嗽（咳喘息/咳優位型喘息）患者において、咳嗽頻度は、唯一、気道過敏性と有意な相関関係を認めた。

異的IgEが陰性で、総IgE値も正常な非アトピー型の咳喘息も存在する。このことは、典型的喘息と同様、抗原刺激によるTh2リンパ球を介した獲得免疫応答の他に、気道上皮の直接刺激による2型自然リンパ球（group 2 innate lymphoid cells：ILC2）を介した自然免疫応答⁵⁾や、好中球等によるnon-type 2炎症^{6,7)}も病態に関与している可能性が示唆されている。

2. 咳喘息の病態

1) 気道攣縮と気道過敏性

呼吸機能検査で1秒量（forced expiratory volume in one second：FEV₁）やピークフロー（peak expiratory flow：PEF）は正常範囲内であることが多い。一方、末梢気道閉塞の指標であるV₅₀、V₂₅、最大呼気中間流量（maximum mid-expiratory flow：MMF）値はしばしば低下する。これを反映して、フロー・ボリューム曲線が下に凸となることが多い。また、PEFは咳嗽が強いと

きに低下し、軽快すると改善する。FEV₁の経年低下は健常者及びアトピー咳嗽患者と同程度であるが、難治例の一部では顕著となり得る。気道過敏性に関しては、典型的喘息と比べて軽度あるいは同等である。咳喘息の咳嗽発生機序は、気管支拡張薬投与により咳嗽が改善することから、気道炎症や気道過敏性亢進に基づく軽度の気道平滑筋攣縮が咳（Aδ）受容体を刺激して咳嗽が生じると考えられている⁸⁾。我々の検討でも、喘息性咳嗽（咳喘息/咳優位型喘息）患者における24時間咳嗽頻度は、呼気一酸化窒素濃度（fractional exhaled nitric oxide：FeNO）（図1A）やFEV₁（図1B）とは相関を認めなかったが、気道過敏性（図1C）とは有意な相関を認めた。このことは、喘息/咳喘息における咳嗽が気道過敏性に伴う気道攣縮と関連している可能性を示唆する⁹⁾。

2) 気道炎症と気道リモデリング

喀痰、気管支肺泡洗浄液ならびに気管支生検組織中の好酸球数が増加しており、重症度と相

関するため、好酸球の病態への関与が想定される。一方、生検組織において好中球が増加している咳喘息も認められること⁷⁾、喀痰好酸球、好中球の両者が増加している咳喘息は吸入ステロイド薬（inhaled corticosteroids：ICS）に抵抗性を示すことから⁶⁾、典型的喘息と同様に好中球性炎症も含めたnon-type 2炎症の関与も示唆される。また、気道炎症が持続することによる気道リモデリングも典型的喘息と同様に存在することが報告されており、抗炎症療法の重要性が指摘されている⁷⁾。

3) カプサイシン咳受容体感受性

咳受容体感受性検査は、咳嗽の発生機序を評価するために行う検査である。すなわち、咳嗽誘発物質であるカプサイシン、クエン酸ならびに酒石酸等（カプサイシンが汎用されている）を低濃度から順次吸入し、気道壁表層に存在する咳受容体の感受性亢進の程度を評価する。気道壁深層に存在する気管支平滑筋の収縮を評価する気道過敏性検査と組み合わせて行えば、咳嗽の発生機序をより正確且つ詳細に評価することができる。測定法には、安静換気法とドシメーター法の2種類がある。安静換気法では、咳嗽誘発物質溶液を低濃度から順次15秒間吸入し、45秒間観察することで、最初に咳嗽が5回以上誘発された咳嗽誘発物質溶液濃度（C5）を咳閾値とする。ドシメーター法では、咳嗽誘発物質溶液を低濃度から順次1呼吸吸入し、その後、1分間の咳嗽数を観察することで咳閾値（C5）を決定する。本邦では、限られた施設でしか行われていないが、カプサイシンを用いた安静換気法による評価が普及している。咳喘息では、正常という報告と亢進するという報告の両方があり、見解が分かれる。しかし、最近、Satiaらは、何らかの化学的刺激によりカプサイシン受容体TRPV(transient receptor potential vanilloid) 1が刺激されることで咳受容体感受性が亢進して咳嗽が生じるメカニズムが喘息にも存在する

ことを報告した¹⁰⁾。このことから、咳喘息の咳嗽は「気道過敏性亢進による気道攣縮」と「咳受容体感受性亢進」といった異なるメカニズムにより生じたものが混在している可能性が示唆され、今後の検証が待たれる。なお、咳受容体感受性亢進は、ICSでは変化しないが、ロイコトリエン受容体拮抗薬（leukotriene receptor antagonist：LTRA）を含む抗アレルギー薬の投与で軽快することが報告されている¹⁾。

3. 咳喘息の臨床像

咳嗽は、典型的喘息と同様に就寝時、深夜あるいは早朝に悪化しやすいが、昼間にのみ認められることもある^{1,9)}。我々の咳モニターを用いた検討でも、喘息性咳嗽（咳喘息/咳優位型喘息）患者は非喘息性咳嗽患者と比べて、24時間咳嗽頻度（図2A）、覚醒中咳嗽頻度に差はないが（図2B）、睡眠中咳嗽頻度は有意に高いことがわかった（図2C）⁹⁾。他の特徴として、しばしば症状に季節性がみられ、喀痰は伴わないか、あっても少量で非膿性である。喘鳴は自・他覚的に認められず、強制呼出時でも聴取されない（わずかでも認めた場合は「咳優位型喘息」と呼ぶ）。成人では女性に多く、上気道炎、冷氣、運動、受動喫煙を含む喫煙、雨天、湿度の上昇ならびに花粉や黄砂の飛散等が増悪因子となる¹⁾。

4. 咳喘息の診断基準と検査

診断基準を表1に示す。病態生理学的背景を考慮すれば、テオフィリン製剤や β_2 刺激薬等の気管支拡張薬投与による咳嗽改善効果を確認することは重要であり、アトピー咳嗽/喉頭アレルギーとの鑑別にも役立つ。ただし、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）の咳嗽にも有効とのエビデンスもあり、診断に際しては、他疾患を除外したうえで、症状や経過に加えて、気管支拡張薬投与で咳嗽が

図2 喘息性咳嗽（咳喘息/咳優位型喘息）患者，非喘息性咳嗽患者における咳嗽頻度の比較（文献9より引用改変）

A：24時間の総咳嗽数。

B：覚醒中の咳嗽数。

C：睡眠中の咳嗽数。

喘息性咳嗽（咳喘息/咳優位型喘息）患者では，非喘息性咳嗽患者と比べて，睡眠中の咳嗽頻度が有意に高かった。

表1 咳喘息の診断基準（文献1より引用）

下記1～2のすべてを満たす

1. 喘鳴を伴わない咳嗽が8週間以上*持続

聴診上もwheezesを認めない

2. 気管支拡張薬（ β_2 刺激薬など）が有効

*：3～8週間の遷延性咳嗽であっても診断できるが，3週間未満の急性咳嗽では原則として確定診断しない。

参考所見

(1) 末梢血・喀痰好酸球増多，FeNO濃度高値を認めることがある（特に後2者は有用）

(2) 気道過敏性が亢進している

(3) 咳症状にはしばしば季節性や日差があり，夜間～早朝優位のことが多い

改善すれば，咳喘息と診断できる¹⁾。気管支拡張薬に関しては，テオフィリン製剤に比べて安全で気管支拡張作用が強い β_2 刺激薬の使用が推奨される。診察中の咳嗽や突発的に生じる咳嗽であれば，短時間作用性 β_2 刺激薬（short-acting β_2 agonist：SABA）の吸入で即座に効果判定できる。夜間咳嗽が続く場合には，長時間作用性薬剤（貼付あるいは吸入）を1～2週間投与して効果をみるのもよい。気管支拡張薬の有効性確認が待てない状況では，ICS常用に咳嗽時の吸入SABA頓用で治療を開始してもよい。

診断の参考となる検査として，欧米で重要視されている気道過敏性検査がある。本邦では，

実施可能な施設は限られているが，気道過敏性亢進が確認できれば，アトピー咳嗽/喉頭アレルギーとの鑑別にもなり，診断の補助となる。一方，呼吸機能検査は通常正常であるが，前述のように，末梢気道閉塞の指標であるMMFやV25の低下，下に凸のフロー・ボリューム曲線を認めれば，診断の参考となる。最後に，典型的喘息と同様に，咳喘息にも慢性気道炎症が存在するため，それをモニタリングすることが診断の補助となる。特に，喀痰好酸球増多やFeNO上昇は補助診断に有用である。我々の検討でも，3～8週以上持続する遷延性～慢性咳嗽患者におけるFeNO値は，非喘息性咳嗽患者や非喘息性好

図3 遷延性～慢性咳嗽患者の疾患別FeNO値と咳喘息診断における有用性（文献11より引用改変）

A：各疾患別FeNO値。

B：咳喘息診断のためのFeNO cutoff値。

咳優位型喘息，咳喘息患者では，非喘息性咳嗽や非喘息性好酸球性気管支炎患者と比べて，有意にFeNO値が高値であった。

咳喘息診断のためのFeNO cutoff値は27.8 ppbで，その感度は78.3%，特異度は75.0%であった。

酸球性気管支炎（アトピー咳嗽に類似）患者と比べて（咳優位型）喘息，咳喘息患者で有意に高値であり（図3A），咳喘息診断のFeNO cutoff値は27.8 ppb（感度78.3%，特異度75%）であった（図3B）¹¹⁾。このことから，FeNOは喘息・咳喘息の補助診断指標としてのみならず，同じ好酸球性気道炎症を起こす非喘息性好酸球性気管支炎との鑑別にも有用である可能性が示唆された¹¹⁾。しかし，Songらのメタ解析結果からもわかるように，咳喘息診断のFeNO cutoff値は15～55 ppbと報告によって幅があり，その感度は70%程度，特異度は85%程度と我々の報告と同程度で決して高いとは言えない¹²⁾。よって，FeNO測定は簡便で有用な咳喘息の補助診断検査と考えるが，100%の診断指標でないため，FeNOが上昇しない咳喘息も存在することを認識しておく必要がある。

5. 咳喘息の治療

気道炎症や気道リモデリングが病態生理学的背景に存在することから，診断確定後は，典型的喘息と同様に，ICSを第一選択薬とした長期治療を行う。既治療例で症状が残存している場合は，ICSを高用量まで増量しながら，適宜，他の長期管理薬を追加する。未治療例の治療は症状の強さに基づいて決定する。治療開始前の重症度分類と重症度別治療指針を表2に示す¹⁾。

1) 軽症

中用量のICS単剤で加療する。治療効果が乏しい場合，他のICS製剤へ変更することで治療効果が得られる場合もあるため，製剤の特徴を理解し，患者に合った薬剤を選択していく必要がある。吸入手技，アドヒアランスならびに局所副

表2 咳喘息の治療開始前の重症度と、重症度別治療指針（文献1より引用）

治療前重症度	軽症	中等症以上
症状	症状は毎日ではない 日常生活や睡眠への妨げは週1回未満 夜間症状は週1回未満	症状が毎日ある 日常生活や睡眠が週1回以上妨げられる 夜間症状は週1回以上
長期管理薬	中用量ICS（使用できない場合はLTRA）	中～高用量ICS+LABAまたはLTRA, LAMA, テオフィリン徐放製剤（LABAは配合剤の使用可） 2剤以上の追加やLTRA以外の抗アレルギー薬の 併用を考慮して良い
発作治療	吸入SABA頓用 効果不十分なら短期経口ステロイド薬	吸入SABA頓用 中用量BFCのmaintenance and reliever療法 効果不十分なら経口ステロイド薬（症状に応じて 治療開始時から数日間併用してもよい）

BFC：ブデソニド/ホルモテロール配合薬

作用（嗄声や口内炎等）のため、ICS製剤を使用しにくい場合には、LTRA単剤投与も代替療法として有用である。ただし、典型的喘息への移行防止作用があるかは不明である。

2) 中等症以上

中～高用量ICSを中心に、必要に応じて長時間作用性 β_2 刺激薬（long-acting β_2 agonist：LABA）、LTRA、長時間作用性抗コリン薬（long-acting muscarinic antagonist：LAMA）、徐放性テオフィリン薬を併用し、ICS増量も考慮する。ICS以外の長期管理薬の優先順位は確立されていない。個々の薬剤への反応性や副作用の出やすさは患者毎に異なるため、薬価や患者の嗜好も考慮して薬剤を選択する。必要であれば、2剤以上を上乗せする。吸入ICS/LABA配合薬も使用可能であり、速やかな効果発現と良好なアドヒアランスが期待できる。各種抗アレルギー薬の有効性も証明されており、選択肢の1つとなる。

3) 悪化時の治療

上気道炎等による悪化時、ICS吸入でも咳嗽が誘発されるとき、連夜の睡眠障害等症状が強いときには、吸入SABAを頓用で用いながら、経口ステロイド薬を短期間併用してもよい（プレドニゾロン20～30 mg/日を3～7日間、最長14日

以内にとどめる）。典型的喘息と同様、ブデソニド/ホルモテロール配合薬の定期吸入と頓用吸入の併用療法であるSMART療法（Symbicort maintenance and reliever therapy）も有効との報告がある。

4) 難治例への対応

抗メディエーター薬（トロンボキサン受容体拮抗薬等）が著効することがある。しばしば合併するGERDの治療も考慮する。前述のように、咳喘息の咳嗽は気管支平滑筋攣縮のみならず、咳感受性亢進も関与している可能性が示唆されている¹⁰⁾。このような場合、ICSの効果は一貫しておらず、LABAも効果に乏しい。最近では、LTRAに加えて、LAMA（tiotropium）¹³⁾や気管支熱形成術¹⁴⁾の咳症状や咳受容体感受性亢進への有効性が報告されており、今後の症例集積が待たれる。

6. 咳喘息の予後と長期治療の必要性¹⁾

治療不十分の場合、成人では30～40%に喘鳴が出現し、典型的喘息に移行するが、ICSの使用により移行率が低下することが示されている。また、移行例では、非移行例に比べて、抗原特異的IgE抗体の陽性率や陽性抗原数も多いこと

A：喘息性咳嗽患者

B：非喘息性咳嗽患者

咳嗽治療前後における咳嗽頻度の改善率 (%) = $\frac{\text{咳嗽頻度}_{\text{治療前}} - \text{咳嗽頻度}_{\text{治療後}}}{\text{咳嗽頻度}_{\text{治療前}}} \times 100$

図4 喘息性咳嗽（咳喘息/咳優位型喘息）患者，非喘息性咳嗽患者の治療前後における咳嗽改善率の違い（文献9より引用改変）

喘息性咳嗽（咳喘息/咳優位型喘息）患者では，覚醒中よりも睡眠中の咳嗽改善率が有意に高かった。

から，抗原回避も重要である⁴⁾。

ICSを中心とする治療で咳嗽の改善を認めれば，薬剤減量が可能となるが，治療中止によりしばしば再燃する。我々の検討では，治療により，喘息性咳嗽（咳喘息/咳優位型喘息）は覚醒中より睡眠中の方が早期に改善することがわかった（図4A）。一方，非喘息性咳嗽では，その改善率に差を認めなかった（図4B）⁹⁾。今後，さらなる検討が必要であるが，夜間咳嗽の改善は咳喘息の治療効果判定の目安として有用かもしれない。なお，難治例，症状持続例では，必然的に長期治療を余儀なくされるが，患者のアドヒアランスは比較的保たれる。一方，治療開始後，短期間で症状が改善した患者にいつまで治療を続けるかのエビデンスはない。専門施設では，症状に加えて，呼吸機能やFeNO等の客観的指標を用いて管理していくことが推奨される。一方，それらが利用できない非専門施設においても，治療の継続が推奨されるため，過去

1年以上治療を行い，ICSが低用量まで減量でき，無症状であれば，ICSの中止を考慮してもよい。ただし，再燃の可能性とその際の早期受診を指導しておくことが重要である¹⁾。

おわりに

咳喘息という疾患概念は，ずいぶん広く浸透してきた。慢性咳嗽患者の約半数を占めるとされる本疾患を迅速且つ正確に診断し，早期にICSを中心とした的確な治療を行うことは，長年，咳嗽で困っている患者のQOL (quality of life) を速やかに改善させるだけではなく，典型的喘息への移行を抑えるという観点からも重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：斎藤純平；講演料（アストラゼネカ，グラクソ・スミスクライン），研究費・助成金（アストラゼネカ，塩野義製薬，ノバルティスファーマ）

文献

- 1) 日本呼吸器学会 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019作成委員会編：咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019. メディカルレビュー社，東京，2019.
- 2) Corrao WM, et al : Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 300 : 633-637, 1979.
- 3) Tajiri T, et al : Prevalence and clinical relevance of allergic rhinitis in patients with classic asthma and cough variant asthma. *Respiration* 87 : 211-218, 2014.
- 4) Takemura M, et al : Atopic features of cough variant asthma and classic asthma with wheezing. *Clin Exp Allergy* 37 : 1833-1839, 2007.
- 5) Sadeghi MH, Morice AH : The emerging role of the eosinophil and its measurement in chronic cough. *Open Respir Med J* 11 : 17-30, 2017.
- 6) Matsuoka H, et al : Inflammatory subtypes in cough-variant asthma : association with maintenance doses of inhaled corticosteroids. *Chest* 138 : 1418-1425, 2010.
- 7) Niimi A, et al : Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 116 : 565-570, 2005.
- 8) Ohkura N, et al : Bronchoconstriction-triggered cough in conscious guinea pigs. *Exp Lung Res* 35 : 296-306, 2009.
- 9) Fukuhara A, et al : Clinical characteristics of cough frequency patterns in patients with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8 : 654-661, 2020.
- 10) Satia I, et al : Capsaicin-evoked cough responses in asthmatic patients : evidence for airway neuronal dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 139 : 771-779 e10, 2017.
- 11) Sato S, et al : Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 102 : 1452-1459, 2008.
- 12) Song WJ, et al : The global epidemiology of chronic cough in adults : a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 45 : 1479-1481, 2015.
- 13) Fukumitsu K, et al : Tiotropium attenuates refractory cough and capsaicin cough reflex sensitivity in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6 : 1613-1620 e2, 2018.
- 14) Kanemitsu Y, et al : Bronchial thermoplasty for severe asthmatic cough. *Ann Intern Med* 169 : 61-62, 2018.