

# 咳嗽の臨床

村木正人

近畿大学医学部奈良病院 呼吸器・アレルギー内科

## はじめに

咳嗽は呼吸器疾患のみならず心疾患など呼吸器以外の種々の臓器障害によって引き起こされ、患者が医療機関を訪れる頻度の最も高い症候である<sup>1</sup>。欧米の多くのコミュニティでの質問票を用いた調査によれば、咳嗽は人口の9-33%に認められている<sup>2</sup>。しかしながら、咳嗽のメカニズムはまだ完全に解明されていない。本稿では、現在考えられている咳嗽のメカニズムに加え、臨床面での咳嗽疾患の鑑別とその治療について述べる。

## 咳嗽のメカニズム

上記のように咳嗽のメカニズムは完全には解明されていない。咳嗽反射は、気道の炎症性変化や構造変化により、そして化学的・物理的刺激物の吸入によりトリガーされる<sup>3,4</sup>。これらの刺激に反応する求心性神経は、有髄のA $\delta$ 線維と無髄のC線維に大別され、A $\delta$ 線維はさらに器械的刺激に対して閾値が低く順応の速い受容体 rapidly adapting receptors (RARs)<sup>4,5</sup>をもつ線維と、順応の遅い受容体 slowly adapting receptors (SARs)<sup>6</sup>をもつ線維に二分される。咳嗽反射はどの受容体を刺激するかで中枢への伝達経路が異なると推測されるが、中枢への伝達経

路はA $\delta$ 線維によると考えられている。この神経の終末受容体はRARsで、粘液などの機械的な刺激により直接刺激を受けたり、C線維終末から放出される神経ペプチドにより刺激される。神経ペプチドはサブスタンスP (SP) などのタキキニンやカルシトニン-ジーン関連ペプチド (CGRP) を含んでいるが、SPがC線維から放出されて、気道上皮にSPが増えるとRARsが刺激されて、延髄に存在する咳中枢を刺激する。咳受容体は咽頭、中枢・末梢部気道と広く分布してほとんどの呼吸器疾患で咳が出る。一方炎症時に放出される種々のメディエーターは無髄神経であるC線維を刺激し、C線維は軸索反射 (C線維の受容体が刺激されることにより、C線維の近傍の神経線維から神経ペプチドが放出される。刺激が中枢まで到達しないで起こる反射で、これを軸索反射と呼ぶ) を介してRARsを刺激する (図1)。

## 咳嗽の分類

### 1) 性状による分類

咳嗽は、大きく湿性咳嗽と乾性咳嗽に分類される。湿性咳嗽とは、喀痰を咯出するための生理的咳嗽で、乾性咳嗽は1次的に発症する病的咳嗽をいう。また、後鼻漏などで見られる咳払いはいこれらの咳嗽とは区別される<sup>8</sup>。

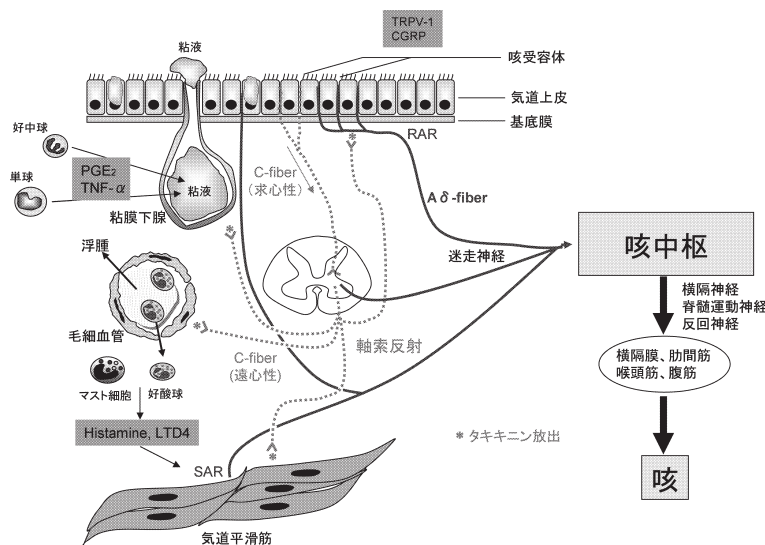


図1 咳嗽のメカニズム  
文献2, 7より引用

## 2) 期間による分類

咳嗽は、持続期間によって分類される<sup>8,9</sup>。発症後3週間以内の咳を急性咳嗽、3週間以上持続するものを遷延性咳嗽、8週間以上になれば慢性咳嗽と命名している。3週以内に軽快する急性咳嗽の多くは感染症に伴う咳嗽、すなわち上気道炎または感染後咳嗽であるが、慢性咳嗽では感染症以外による咳嗽が主体となる。慢性咳嗽の原因は、喘息、アトピー咳嗽、胃食道逆流、後鼻漏、鼻副鼻腔炎、COPD、気管支拡張症などである。

### 咳嗽の鑑別診断

急性咳嗽の原因として最も頻度が高いのは感染性疾患であり、その中でも上気道のウイルス感染によるかぜ症候群の頻度が最も多く、多くの場合、特に治療を行わなくとも自然治癒する。その後、咳嗽の持続期間とともに非感染性疾患による遷延性・慢性咳嗽の頻度が増加してくる。わが国における慢性咳嗽の3大原因疾患は、気管支副鼻腔症候群、咳喘息、アトピー咳嗽であり、遷延性咳嗽ではこれらにかぜ症候群後遷延性咳嗽（以下、感染後咳嗽）が加わる。さらに頻度は低くなるが、胃食道逆流による咳嗽、ACE阻害薬による咳嗽、心因性・習慣性咳嗽などにも注意が必要である<sup>8</sup>。そして、医師は、すみやかに稀な疾患も含めた原因疾患を診断しなければならない。特に、肺血栓塞栓症、急性心不全、気胸、悪性疾患などの重篤な疾患を見逃さないことが重要であ

る。しかしながら、専門医によっても原因が特定できない慢性咳嗽患者も存在する。慢性咳嗽はしばしば、カプサイシンのような咳惹起物質に対して咳感受性が増加している。気道の構造変化や脳幹・脊髄・気道神経のシナプスの興奮は、咳嗽反射を増強させたり、欠落させたりする。喘息ではない気道粘膜の構造変化や炎症性変化は、反復性の咳嗽の原因や傷害性反応となる。咳嗽の原因となる疾病のコントロールだけでなく、咳嗽経路の脱感作も、咳嗽のコントロールに要求される。

表1に代表となる咳嗽の原因疾患を示した。また、図2と3に急性および遷延性・慢性咳嗽のアウトラインを示す。診断の上で最も重要なのが、問診と身体所見である。咳の性状や期間だけでもある程度鑑別をさげることができ、基礎疾患やACE阻害薬等の服用薬は、決定的な診断根拠にもなり得る。胸部聴診等でも決定的な診断に至るケースもある。単純胸部X線写真で典型的な陰影が認められれば、診断アプローチは比較的容易であるが、有意な所見が得られなければ、肺機能検査が有用になってくる。しかしながら、遷延性・慢性咳嗽に多い感染後咳嗽、咳喘息、アトピー咳嗽では、一般的なスパイロメトリーでは異常を認めない。この場合は、気道過敏性検査や咳受容体感受性試験が有用となる。また、気管支拡張や気管支・細気管支炎の所見は一般に単純X線写真では指摘できないことが多く、胸部CTが有用となる。CT画像では縦隔陰影などで隠れてい

表1 代表的な咳嗽の原因疾患

急性咳嗽の原因疾患または原因	遷延性・慢性咳嗽の原因疾患または原因	
	(乾性咳嗽)	(湿性咳嗽)
1. 胸部X線で異常を認める重篤な疾患	1. 感染後咳嗽	1. 副鼻腔気管支症候群
a. 心血管系疾患：肺血栓塞栓症、うっ血性心不全	2. 咳喘息	(びまん性気管支拡張症など)
b. 感染症：肺炎、胸膜炎、肺結核	3. アトピー咳嗽	2. 亜急性細菌性副鼻腔炎*
c. 悪性腫瘍：原発性・転移性肺腫瘍	4. ACE阻害薬による咳嗽	3. 後鼻漏症候群*
d. 免疫・アレルギー学的機序：各種間質性肺疾患	5. 胃食道逆流症	4. 慢性気管支炎
e. 気胸	6. 百日咳	5. 限局性気管支拡張症
2. 胸部X線で異常を認めない場合のある感染性疾患	7. 肺炎クラミジア	6. 気管支喘息による気管支漏
普通感冒、急性気管支炎、マイコプラズマ感染、クラミジア感染、百日咳、インフルエンザウイルス感染、慢性気道疾患急性増悪、急性副鼻腔炎、RSウイルス感染、ヒトメタニューモウイルス感染	8. マイコプラズマ	7. 気管・気管支の結核
3. 遷延性・慢性咳嗽の原因疾患の初発	9. 非喘息性好酸球性気管支炎	8. 気管・気管支の腫瘍
4. 健常成人では稀な疾患	10. 咽頭アレルギー	9. 気道内異物
誤嚥、気道内異物など	11. 間質性肺炎、肺線維症	
	12. 心因性・習慣性咳嗽	
	13. 気管・気管支の結核	
	14. 気管・気管支の腫瘍	
	15. 気道内異物	

\*湿性咳嗽ではなく咳払い。(文献8, 9より、一部改変)

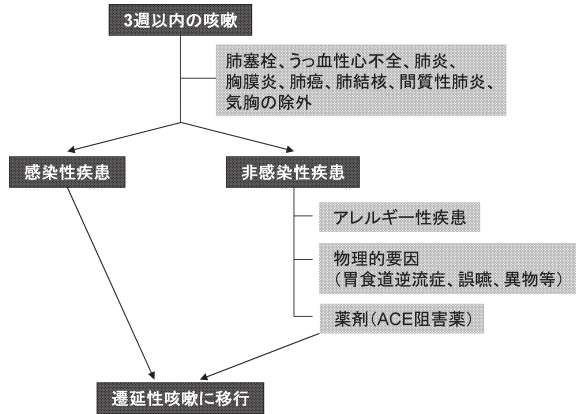


図2 急性咳嗽のアウトライン  
文献8より引用

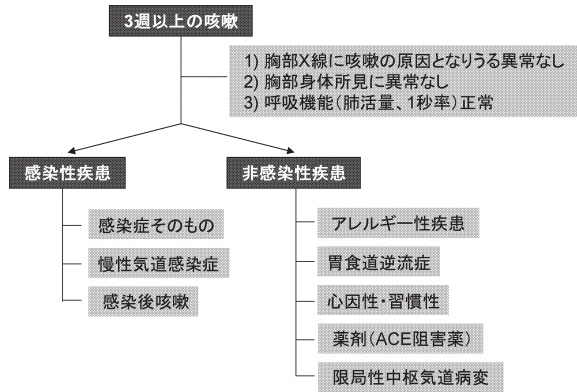


図3 成人の遷延性・慢性咳嗽アウトライン  
文献8より引用

表2 頻度の高い遷延性・慢性咳嗽の原因疾患の臨床像

	咳喘息	アトピー咳嗽	副鼻腔気管支症候群	感染後咳嗽	胃食道逆流による咳嗽
性差	男<女	男<女	男≦女	男<女	男<女
喀痰	-~±	-~±	+	-~±	-~±
気流閉塞	軽度~なし	-	-	-	-
気道過敏性亢進	±~+	-	-	-~+	-
気道可逆性	軽度あり	-	-	-	-
咳感受性亢進	-~+	+	-~±	+	+
(誘発)喀痰中に増加する細胞	好酸球	好酸球	好中球	好中球? (不詳)	好中球? (不詳)
治療	気管支拡張薬 吸入ステロイド薬	H1 受容体拮抗薬 吸入ステロイド薬	14, 15員環マクロライド系抗菌薬 去痰薬	中枢性鎮咳薬, H1 受容体拮抗薬, 麦門冬湯, 抗コリン薬, 経口ステロイド薬	PPI, H2 受容体拮抗薬,
予後備考	一部が喘息に移行	良好 欧米の eosinophilic bronchitis と類似	良好 (DPB を除く) 欧米では少ない (?) (後鼻漏/鼻炎による咳嗽との異同が問題)	良好 (自然軽快) 診断には他疾患の除外が重要	一部難治性 欧米で多い (日本でも増加している可能性) 他疾患との合併が多い

(文献8より引用, 一部改変)

た肺野陰影以外に気管・気管支腫瘍も発見できることがある。喀痰検査では、感染症の診断や悪性疾患の診断に有用である。また、喀痰中の好酸球出現は咳喘息やアトピー咳嗽の診断にも有用となる。表2では頻度の高い遷延性・慢性咳嗽の原因疾患の臨床像を示した。

### 咳嗽の治療

本来、咳嗽は気道内異物を排除するための重要な防御機構であり、咳嗽に対する鎮咳薬の使用は過剰な咳嗽に使用されるべきである。したがって、多量の喀痰を伴う湿性咳嗽のように止めてはならない咳嗽や、誤嚥のように咳嗽を生じないことで増悪する病態の認識も重要である。表3に咳嗽反射の観点か

らみた咳嗽の原因と対策を示した。

### 鎮咳薬

上述したように咳嗽は、気道の咳受容体への刺激→咳中枢→遠心路を介して発生する。鎮咳薬はこの反射経路の作用箇所によって、咳中枢に作用する中枢性鎮咳薬と咳受容体に作用する末梢性鎮咳薬に分類される。現時点で末梢性鎮咳薬に分類される薬剤は、局所麻酔薬、去痰薬、含嗽薬など他に主要な作用があり、2次的に咳受容体に作用する広義の鎮咳薬のみである。一方、狭義の鎮咳薬に分類されるのは中枢性鎮咳薬のみである。表4に代表的な咳嗽治療薬を示し、以下にこれらの薬物について概説する。

#### A. 中枢性鎮咳薬

表3 咳の適正化障害の原因

	原因	対策
咳反射亢進	すべての呼吸器疾患 ACE 阻害薬内服	鎮咳薬
適正な咳反射	刺激物の吸入 心因性咳嗽 咳払い	原因から遠ざける 心理療法
咳反射低下	脳血管障害 ADL 低下, 抗精神薬投与, 睡眠, ビタミン B12・葉酸 不足, 麻酔薬, 昏睡, 意識障害, 脳神経疾患	不顕性誤嚥を起こし, 肺炎に至るため咳を促進させる薬剤

(文献8より)

表4 成人の咳嗽治療薬

分類	代表的薬剤	特異的に使用される疾患
1. 中枢性鎮咳薬 1) 麻薬性 2) 非麻薬性	リン酸コデイン® アスベリン®, メジコン®, トクレス®	非特異的
2. 気管支拡張薬 1) テオフィリン 2) $\beta$ 2 刺激薬 3) 吸入抗コリン薬	テオドール®, テオロン®, ユニフィル® メプチン®, サルタノール®, ホクナリンテープ®, セレベント® アトロベン®, テルシガン®, スピリーバ®	喘息, 咳喘息, COPD
3. ステロイド薬	プレドニン®, リンデロン®, フルタイド®, パルミコート®, キュバル®, オルベスコ®, アズマネックス® $\beta$ 2 刺激薬との合剤としてアドエア®, シム日コート®	喘息, 咳喘息, アトピー咳嗽 原則, 非感染性呼吸器疾患
4. 抗病原微生物薬	各種抗菌薬, 抗ウイルス薬, 抗真菌薬 エリスロシン®, クラリス®, ルリッド®, ジスロマック®などの 14または15員環マクロライド系抗菌薬の少量長期投与	各種呼吸器感染症 副鼻腔気管支症候群など (免疫調整・抗炎症作用を介して)
5. 去痰薬	①粘液溶解薬 (ピソルボン®), ②粘液修復薬 (ムコダイン®), ③粘液潤滑薬 (ムコソルバン®), ④分泌細胞正常化薬 (クリアナール®)	各種湿性咳嗽
6. 漢方薬	麦門冬湯®	非特異的
7. 抗アレルギー薬 1) ヒスタミン H1 受容体拮抗薬 2) ロイコトリエン受容体拮抗薬 3) トロンボキサン阻害薬 4) Th2 サイトカイン阻害薬	アゼプチン®, アレロック®, ジルテック®, セルテクト®, アレジオン®, アレグラ®, クラリチン®, エバステル® オノン®, シングレア®, キプレス® ドメナン®, ベガ®, プロニカ® アイピーディ®	アトピー咳嗽 喘息, 咳喘息
8. 消化性潰瘍治療薬 1) ヒスタミン H2 受容体拮抗薬 2) プロトンポンプ阻害薬	ガスター®, ザンタック®, タガメット® タケプロン®, オメプラール®, オメプラゾン®, パリエット®	胃食道逆流による咳嗽
9. 抗 IgE 抗体製剤	ゾレア®	重症喘息

(文献10より引用)

中枢性鎮咳薬は、麻薬性と非麻薬性に分類される。麻薬性鎮咳薬の副作用としては、便秘、眠気、排尿障害などがよく知られているが、非麻薬性鎮咳薬でも軽微ながらこれらの副作用が認められることがある。中枢作用性の薬剤は咳嗽のメカニズムの中で共通経路を遮断することにより効果は大きい。中枢性鎮咳薬は本来止めてはならない咳嗽を止めてしまう危険性があり、副作用を考慮した場合は、より選択

的な手段で鎮咳をもたらすべきである。したがって、胸痛、頭痛、肋骨骨折などの合併症を伴い患者の QOL を著しく低下させる咳嗽の場合に限って使用するのが原則である。また、痰を伴う湿性咳嗽にむやみに中枢性鎮咳薬を投与すると、痰の咯出を抑制し、感染症の増悪をきたす可能性もあり禁忌である。

#### B. 気管支拡張薬

気管支拡張薬には、テオフィリン薬、 $\beta$ 2 刺激薬、



抗コリン薬がある。β2 刺激薬、抗コリン薬は、局所治療薬である吸入薬が全身的副作用の少ないことから治療の基本となる。気管支拡張薬が有効な咳嗽疾患は、喘息（咳喘息を含む）である。この3種の中で抗コリン薬は主に COPD に使用されている。喘息に対する気管支拡張効果はβ2 刺激薬が最も顕著に現れる。しかし、これら3種の薬剤は下部食道括約筋圧を低下させ、胃食道逆流症 (GERD) の咳嗽を悪化させる可能性がある。

#### C. ステロイド薬

強力な抗炎症作用を有し、結果として咳嗽を抑制する。特に好酸球性炎症を主とする喘息（咳喘息）やアトピー咳嗽の治療薬には吸入ステロイド薬が用いられる。吸入ステロイド薬は、嗄声や口腔内・食道カンジダ症などの局所的副作用を除き、全身的副作用は少ない。吸入ステロイド薬は、気管支結核による咳嗽には禁忌であり、鎮咳作用が出現しない場合は、漫然とステロイド薬の投与を続けるべきではない。

#### D. 抗菌薬

すべての呼吸器感染症に咳嗽は普遍的症状であり、抗菌薬は病原菌への抗菌活性によって、2 次的な鎮咳作用を有する。しかしながら、急性咳嗽の主たる要因のかぜ症候群に対する抗菌薬の使用は、大部分がウイルスによるものであることから無効な場合が多く、耐性菌の観点から安易な投与は慎むべきである。また、湿性咳嗽を伴う副鼻腔気管支症候群に対して、14員環と15員環マクロライド系抗菌薬の少量長期投与は有効であるが、この効果は抗菌活性ではなく免疫調整・抗炎症作用による。

#### E. 去痰薬

気道分泌物の排除により、咳受容体の刺激を抑制する。去痰薬は作用機序から、①粘液溶解薬、②粘液修復薬、③粘液潤滑薬、④分泌細胞正常化薬に分類されるが、使い分けは困難である。ただし、粘稠度の低い痰に対する粘液溶解薬の使用は、逆に去痰が困難になる場合がある。

#### F. 漢方薬

麦門冬湯®のように科学的に鎮咳作用機序が検討されているものもある。しかしながら、大規模集団での二重盲検比較試験は行われておらず、咳嗽治療における役割は確立されていない。

#### G. ヒスタミン H1 受容体拮抗薬

種々のヒスタミン H1 受容体拮抗薬があり、アトピー咳嗽に有効性を示している。一般的に作用機序が同じであるにも関わらず、各薬剤間の発現効果に個人差があると言われており、一つの薬剤で充分な

効果が得られなくても別の薬剤では比較的良い効果が得られるケースがある。副作用としては、眠気や倦怠感が主である。

#### H. ヒスタミン H1 受容体拮抗薬以外の抗アレルギー薬

慢性咳嗽患者の中には、プロスタグランジンやロイコトリエンのようなケミカルメディエーターの関与が示されており、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン阻害薬、Th2 サイトカイン阻害薬は、喘息（咳喘息）患者に適応される。この中で、ロイコトリエン受容体拮抗薬は、世界中で使用されており、咳喘息（軽症喘息）患者に単剤で有効性を示すことが多い。また、喘息以外の咳嗽にも有効なことがある。

#### I. ヒスタミン H2 受容体拮抗薬とプロトンポンプ阻害薬

GERD による咳嗽に対しては、酸分泌抑制を目的に使用される。ヒスタミン H2 受容体拮抗薬に比しプロトンポンプ阻害薬の臨床効果は優れている。

#### J. 抗 IgE 抗体製剤

アレルギー性重症喘息患者の治療薬として、抗ヒト IgE モノクローナル抗体製剤（オマリズマブ）が認可された。この薬剤によりアレルギー性重症喘息の増悪抑制に大きく貢献することが報告されており、重症喘息に伴う咳嗽にも好影響を及ぼす可能性が高い。

## 文 献

1. 新実彰男：呼吸器疾患；咳嗽に関するガイドライン（2005）診断と治療96：1815-1828, 2008
2. Chug KF, Pavord ID (2008) Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 371: 1364-1374
3. Widdicombe JG (1998) Afferent receptors in the airways and cough. *Respir Physiol* 114: 5-15
4. Canning BJ, Mori N, Mazzone SB (2006) Vagal afferent nerves regulating the cough reflex. *Respir Physiol Neurobiol* 28: 223-242
5. Sant'Ambrogio G (1987) Nervous receptors of the tracheobronchial tree. *Annu Rev Physiol* 49: 611-627
6. Schelegle ES, Green JF (2001) An overview of the anatomy and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. *Respir Physiol* 125: 17-31
7. 藤村政樹監修. 慢性咳嗽の診断と治療に関する指針. キタ・メディア, 東京, 2003
8. 咳嗽に関するガイドライン作成委員会編：咳嗽に関するガイドライン. 日本呼吸器学会. 東京, 2005
9. 杉山幸比古 (2008) 咳嗽—乾性か湿性か, 慢性咳嗽とは何か. *日医師会誌*137: S64-67
10. 東田有智, 村木正人：1. 鎮咳薬. 貫和敏博・他編. 呼吸器疾患最新の治療2010-2012. 南光堂, 東京, 2010