

図4 安定期COPD管理の模式図 (文献3を一部改変)

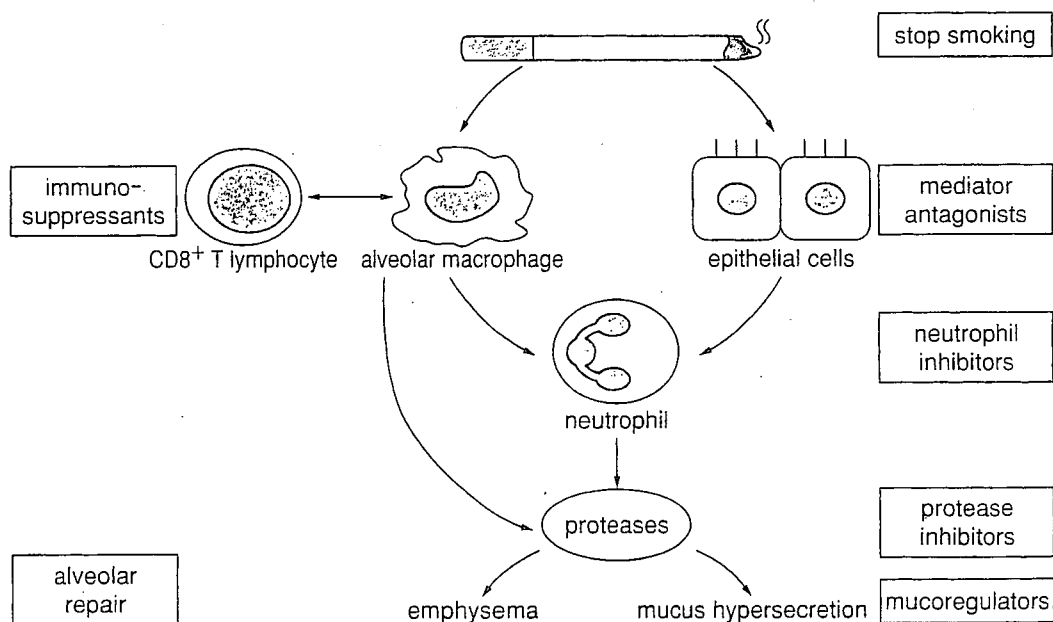


図5 COPDにおける炎症機序の最新の理解とその制御による治療の可能性³⁾

⑤新規薬剤の可能性と今後の方向性

好中球中心の炎症が細気管支領域の傷害と肺胞破壊をきたすことがCOPDの本態であるが、この病態そのものの制御薬の開発はなかなか困難である。その理由としては、

- 1) 十分にCOPDの病態を具現する動物モデルがないこと
- 2) COPDの気道・肺胞炎症にかかわる細胞・物質の詳細が不明なこと
- 3) COPD発症がかなり高齢になって起こること

等があげられる。

COPDの気道・肺胞の炎症には、マクロファージ、好中球、気道上皮、自律神経等から放出される炎症性サイトカイン、プロテアーゼ、ラジカルガス、神経ペプチド等多彩な

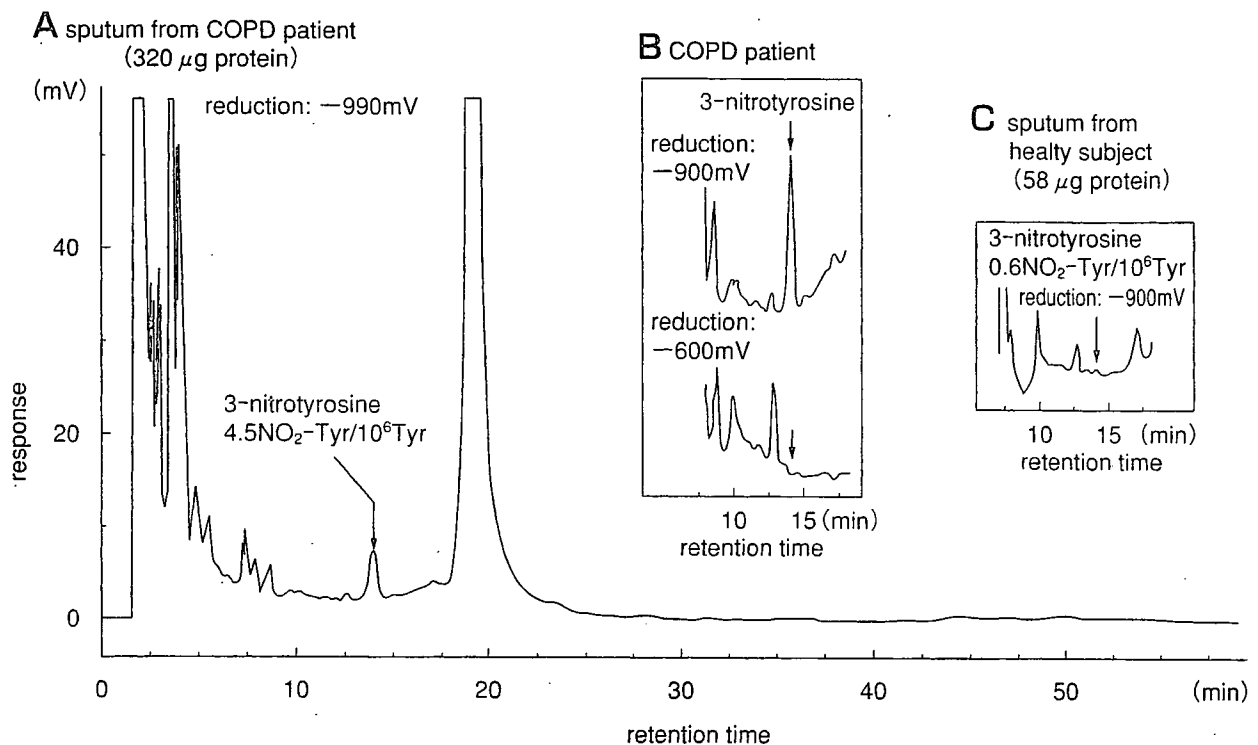


図6 HPLC-電気化学法を用いた喀痰中の3-ニトロチロシンの定量化⁵⁾
COPD気道では3-ニトロチロシンの産生が健常人に比べ上昇している。

moleculeが関与していると考えられ、それぞれに対する抑制作用をもつ薬剤の開発が待たれる (図5)³⁾。COPDの炎症に関与するmoleculeの肺・気道での産生・分解 (代謝) の動態を明らかにすることは、新しい治療の開発にもつながると考えられる⁴⁾。我々は最近、COPD患者の気道で窒素化ストレスが増していることを新しい方法 (HPLC-電気化学法) で定量化することに成功したが (図6)⁵⁾、こういった炎症モニタリングのさらなる発展が新治療法開発につながると考えられる。

◎おわりに

以上、気管支喘息とCOPDの最新の治療と今後の方向性について概説した。

文 献

- 1) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, et al. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and caliber. *Eur Respir J.* 2000; 15: 248-53.
- 2) Ichinose M, Barnes PJ. Cytokine-directed therapy in asthma. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy.* 2004; 3: 263-9.
- 3) Barnes PJ. New treatments for COPD. *Nat Rev.* 2002; 1: 437-46.
- 4) 一ノ瀬正和. バイオマーカー開発からCOPDの新治療展開へ. *呼吸.* 2003; 22: 1233-45.
- 5) Sugiura H, Ichinose M, Tomaki M, et al. Quantitative assessment of protein-bound tyrosine nitration in airway secretions from patients with inflammatory airway diseases. *Free Radic Res.* 2004; 38: 49-57.

特集 機能異常からみた呼吸器疾患

気管支喘息*

松永 和人¹ 一ノ瀬正和

気管支喘息の病態生理学的特徴

気管支喘息の基本病態は、重症度に関係なく気道の慢性炎症である¹⁾。喘息の気道においては、好酸球、リンパ球、肥満細胞、好塩基球、好中球などの炎症細胞浸潤が認められる。さらに構造上の変化として、気道上皮の剝離、粘膜および粘膜下組織の浮腫、粘膜下腺過形成、粘液栓、上皮基底膜肥厚、平滑筋肥大、血管の拡張および増生などを認める(図1)。さらに喘息患者の気道ではアレルギーなどの刺激により炎症細胞、神経からヒスタミン、プロスタグランジンD₂、システニルロイコトリエン、アセチルコリン、神経ペプチド、上皮性および他の成長因子などのメディエーターが放出され、気道平滑筋の収縮や粘液過分泌が起こる。喘息気道において認められるこれらの病理学的および生理学的な異常は、夜間から早朝を中心に寛解と増悪を反復する喘鳴、呼吸困難、咳、胸苦しさという喘息の臨床症状と密接に関連している。

喘息における病態生理と肺機能障害

1. 気流制限

喘息の主な症状である喘鳴や呼吸困難は様々な程度に変化する気流制限に由来する。喘息の気道炎症は主に気道平滑筋収縮、気道壁腫脹、気道分泌亢進、気道リモデリングの4つの機序にて気流

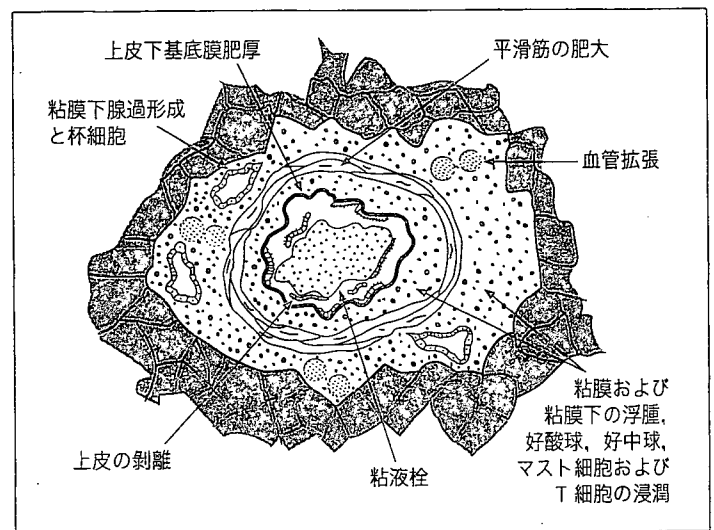


図1 気管支喘息の病理所見(文献¹⁾より引用)

制限を引き起こす。

不安定で過敏となっている喘息気道では運動や冷気吸入などが気道収縮の直接的な刺激となる。さらに喘息気道ではアレルギーなどに曝露されるとIgEを介して肥満細胞からヒスタミン、システニルロイコトリエンなどの内因性気道収縮物質が放出され、あるいは迷走神経反射や軸索反射を介してアセチルコリンや神経ペプチドが放出され気道平滑筋の収縮が起こる。後者の反応は即時型喘息反応と呼ばれている。気道平滑筋収縮はこれらの反応が組み合わされて生じるが、 β_2 刺激薬などの気管支拡張薬により速やかに回復する。

* Functional Disorder in Bronchial Asthma

¹ 和歌山県立医科大学医学部内科学第三講座(〒641-0012 和歌山市紀三井寺811-1) Kazuto Matsunaga, Masakazu Ichinose: Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, School of Medicine

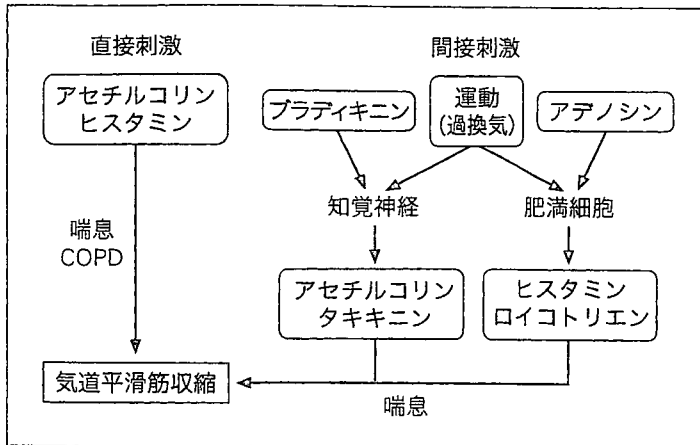


図2 直接刺激と間接刺激による気道過敏性
(文献³⁾より引用)

気流制限は気道平滑筋収縮のみならず気道壁腫脹によっても生じる。炎症細胞より放出されるロイコトリエン、ブラディキニンなどのメディエーターは気道の微小毛細血管の透過性を亢進させ、血管漏出を増加させることにより、粘膜および粘膜下組織の浮腫を引き起こし気流制限の要因となる。このタイプの反応は遅発型喘息反応と呼ばれているものと同様である。このタイプの気流制限に対しては気管支拡張薬よりもステロイド薬などの抗炎症薬が有効である。

過形成された粘液下腺より過度に分泌される粘液も気流制限の一因となり、抗炎症薬を用いても寛解には時間がかかる。重症喘息においては粘液に漏出した血清蛋白、細胞成分が加わり粘液栓が形成され、気道閉塞が生じる。

喘息気道において気管支拡張薬やステロイド薬などの抗炎症治療によっても十分に回復しない不可逆的な気流制限が認められることがある。その原因として重視されているのが、気道に上皮基底膜肥厚、平滑筋肥大、血管増生などの可逆性に乏しい気道壁肥厚をもたらす気道リモデリングである²⁾。気道炎症に伴う上皮損傷、上皮修復の遅延、TGF- β などの線維成長因子の過剰産生および線維芽細胞の活性化がリモデリング過程の中心と考えられている。

2. 気道過敏性

健常者が反応しないレベルでの気道収縮物質の刺激によっても、喘息患者では気道収縮反応を起

こす。気道過敏性亢進は喘息気道を不安定にしている重要な要因であり、臨床的には気流制限の日内変動および日間変動の増大として認められる。喘息における気道過敏性亢進は気道炎症に伴う気道上皮の剝離、気流制限、気道リモデリング、自律神経機能異常などに加え遺伝的素因など多彩な因子により構成されている。気流制限自体が気道過敏性亢進の要因となるため、ヒスタミンやメサコリンの負荷による気道平滑筋に対する直接刺激では、喘息のみならず COPD でも気道過敏性の亢進が認められる。しかし、喘息における気道過敏性の亢進は気流制限が生じていない寛解期においても認められる。さらに運動やブラディキニン負荷による肥満細胞や神経からのメディエーター放出を介する間接刺激による気道過敏性亢進は喘息でのみ認められる(図2)³⁾。

喘息における機能検査所見

1. スパイロメトリーとフローボリューム曲線

スパイロメトリーは喘息の診断、管理において重要な検査である。スパイロメトリーでは肺活量(vital capacity: VC)と1秒量(forced expiratory volume for one second: FEV₁)が測定される。肺活量には2種類あり、最大呼気位から最大吸気位までゆっくり吸わせた時の気量を VC、最大呼気位から最大努力呼出を最後までさせた時の全呼出気量を努力性肺活量(forced vital capacity: FVC)という。FEV₁はこの最大努力呼出の初めの1秒間に呼出される気量である。1秒率(FEV₁%)はFEV₁の肺活量に対する比率であり、肺活量としてはFVCを用いる Gaensler の1秒率が用いられることが多い。FEV₁%は70%未満の場合、閉塞性障害ありと判定される。さらにVC、FVC、FEV₁は、性別、年齢、身長から計算される予測値に対する比率でも評価され、それぞれ%VC、%FVC、%FEV₁と表記され、いずれも80%以下を低下と判定する。

気管支喘息のスパイロメトリー所見としては、FEV₁およびFEV₁%の低下と気道可逆性が特徴とされる。喘息はCOPDと並び閉塞性障害を呈する代表的疾患であるが、非発作時には閉塞性障害を呈さない症例もある。なお閉塞性障害が強く

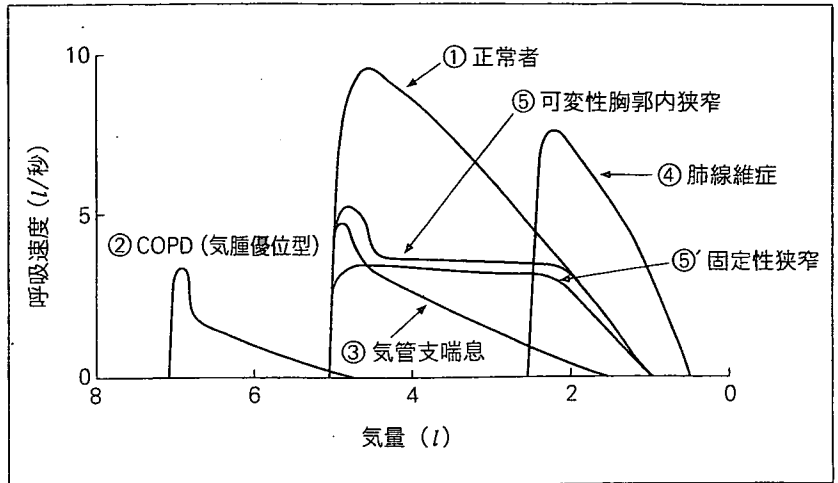


図3 各種肺疾患におけるフローボリューム曲線(文献⁹⁾より引用)

なると、FEV₁とともにFVCも低下するためFEV₁%よりも%FEV₁のほうが閉塞性障害の程度をよく反映する。GINAガイドライン¹⁾でも喘息重症度分類には%FEV₁が用いられており、間欠性喘息と軽症持続性喘息では治療前の%FEV₁が80%以上、中等症持続性喘息では60~80%、重症持続性喘息では60%以下が目安とされている(表1)。

フローボリューム曲線は最大努力呼出時の呼吸速度とFVCとの関係を示したものである。本質的にはスパイロメトリーと同一のものであるが、各種肺疾患においてフローボリューム曲線のパターンが異なり、曲線のパターン認識がしやすい(図3)。また、低肺気量位での呼気速度が末梢気道における閉塞性障害の評価の参考となり、閉塞性障害の早期の変化を検出できることもある。喘息におけるフローボリューム曲線は、閉塞性障害を反映して下に凸のパターンを示すのが一般的である。

気管支喘息では気流制限に可逆性が認められることが特徴的であり、気管支拡張薬の吸入前後にFEV₁を測定し、その改善の割合を計算することにより気道可逆性の程度を判定する。気管支拡張薬によるFEV₁の改善量が200ml以上かつ改善率が12%以上であれば、気道可逆性ありと判定する⁴⁾。しかし、気管支拡張薬による気道可逆性検査は気道平滑筋収縮が生じている場合には有用であるが、非発作時には可逆性が証明できないことも多い。この検査が可逆性の気流制限の診断に

表1 治療前の臨床所見による喘息の重症度分類

| |
|---|
| ステップ1：間欠性 |
| 症状は1週間に1回未満 軽い喘息増悪 夜間喘息症状は1カ月に2回以上ない ・FEV ₁ ≥ 予測値の80%あるいはPEF ≥ 自己最良値の80% ・PEF あるいはFEV ₁ の変動率 < 20% |
| ステップ2：軽症持続性 |
| 症状は1週間に1回以上だが1日に1回未満 喘息増悪により活動性や睡眠に影響を及ぼすことがある 夜間喘息症状は1カ月に2回以上 ・FEV ₁ ≥ 予測値の80%あるいはPEF ≥ 自己最良値の80% ・PEF あるいはFEV ₁ の変動率 20~30% |
| ステップ3：中等症持続性 |
| 症状が毎日ある 喘息増悪により活動性や睡眠に影響を及ぼすことがある 夜間喘息症状は1週間に1回以上 毎日短時間作用性β ₂ 刺激薬を用いる ・FEV ₁ > 予測値の60~80%あるいはPEF > 自己最良値の60~80% ・PEF あるいはFEV ₁ の変動率 > 30% |
| ステップ4：重症持続性 |
| 症状が毎日ある 喘息増悪が頻繁 夜間喘息症状が頻繁 身体活動が制限される ・FEV ₁ ≤ 予測値の60%あるいはPEF ≤ 自己最良値の60% ・PEF あるいはFEV ₁ の変動率 > 30% |

(文献¹⁾より引用)

有用なのは、吸入前の%FEV₁が80%以下である場合とされている。また気道壁腫脹、気道分泌亢進などに伴う気流制限はステロイド薬などの抗炎症薬により数日から数週間かけて改善すること

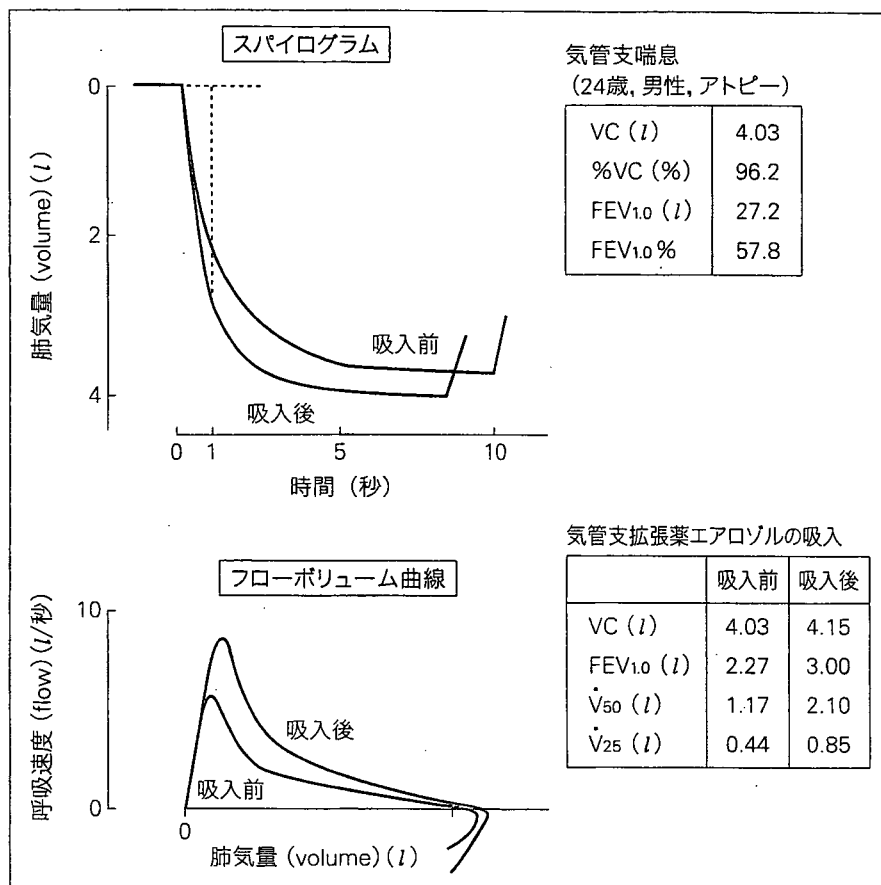


図4 気管支拡張薬投与による喘息症例のスパイロメトリーとフローボリューム曲線の変化(文献⁹⁾より引用)

がある。抗炎症薬の治療により FEV₁ が 12 % 以上改善する場合にも気道可逆性ありと判定できる¹⁾。気管支喘息における気管支拡張薬投与前後のスパイロメトリーとフローボリューム曲線の変化を図4に示す⁹⁾。

2. 気道抵抗

気道抵抗(Raw)は気流制限を示す指標の一つであり、気道内圧と肺胞内圧の圧差を気流速度で除して求められる。気道コンダクタンス(Gaw)とはその逆数である。肺胞内圧は体プレスチモグラフを用いて肺気量と同時に測定される。体プレスチモグラフとは大きな気密箱であり、被験者がその中で吸気努力を行うと肺気量が増加し肺胞内圧が低下する。同時に気密箱内の容量が減少し箱内圧が上昇する。これらの圧と容量の変化を測定し、圧力×容量が一定とする Boyle の法則を適用し肺気量と肺胞内圧を算出する。気道抵抗は滑らかな層流の場合には気道径の4乗に反比例するため、従来気道抵抗の主な局在は径の細い末梢気道と考えられていた。しかし、末梢気道の分岐数

は膨大で気道断面積の総和は終末細気管支以降の末梢気道にて急速に増大するため、末梢気道ではむしろ気道抵抗は低下する。気道分岐に沿って変化する気道内圧の勾配を実測した結果によれば、気道抵抗の大部分は第7分岐部までの中程度の気道領域に認められる。気管支は周囲の肺組織のもつ弾性張力による牽引力にて閉塞しないように支持されているため、肺の過膨張は過度の気道閉塞を軽減するためには適当な機序でもある⁹⁾。喘息発作時には広汎な気道狭窄が生じており気道抵抗は上昇するが、air trapping の影響で機能的残気量(FRC)も増加しており気道抵抗は過小評価されやすい。このため肺気量変化の影響を除いた気道閉塞の指標として、気道コンダクタンスを測定時の肺気量(FRC にほぼ等しい)で除した specific airway conductance(sGaw)が用いられることもある。

3. 肺気量

肺気量はガス希釈法または体プレスチモグラフを用いて測定される。ガス希釈法には血液にほと

んど溶解しないヘリウムガス(He)が一般的に用いられる。閉鎖回路を用いて既知の濃度、容量のHeを一定時間呼吸させると、回路内と肺内のHe濃度は同じとなり平衡に達する。当初回路内に局在していたHeガスは回路内と肺内に分布することになり、肺容量が増加した分だけ全体の容量が増加し、Heガス濃度は希釈される。血液に取り込まれないHeの量(He濃度×容量)は一定であるため、平衡に達する前後の回路内Heガス濃度を測定すれば、既知の回路内容量を用いて増加した容量(安静換気時の呼気の状態での肺内に残っているガスの容量=FRC)が測定可能である。

寛解期においては喘息患者の肺気量は正常範囲であるが、発作時には全肺気量(TLC)、残気量(RV)、FRCが全て増加する。これは気道閉塞に伴い air trapping が増加するためであり、狭窄した末梢気道はより高い肺気量にて閉塞するためRVが著明に増加し残気率(RV/TLC)も上昇する。肺は過膨張を呈し、残気率の増加は肺活量の減少をもたらす。このような状況では、閉塞した気道に空気を通すのに強い圧力を必要とし、呼吸仕事量は著しく増多する。また、肺過膨張により横隔膜と肋間筋の動きも悪くなる。呼吸仕事量の増加と呼吸筋の効率低下が長時間持続すれば、疲弊から呼吸不全に発展する場合もある。なお、気流制限のある患者では体プレシチモグラフ法で測定した肺気量がガス希釈法で測定されたものより大きな値を示すことがある。これは気道閉塞が強く換気が不良な領域においては、ガス濃度が平衡に達することができず、その部分の肺容量が十分に測定されていないためである。

4. 肺拡散能力

肺拡散能力(DL)は肺毛細血管の酸素分圧を測定するのが困難であるため、一酸化炭素(CO)を用いて測定される(DL_{CO})。これはCOの分子量と溶解係数が酸素に近いことと、COはヘモグロビンとの結合が迅速で強固であるため血中のCO分圧をほぼ無視できることによる。COとHeと酸素から成る混合ガスを吸入後に約10秒間息こらえをさせる。その後呼出させ、死腔の影響を受ける最初の750 mlを捨てた後に500~1,000 ml

の肺胞気をサンプリングする。吸気中と呼気中のCO濃度、He濃度を測定し、Heガス希釈法にて求めた残気量を用いて肺から血液中に取り込まれたCO量を算出する。喘息では気道病変が中心で肺胞構造は破壊されないためDL_{CO}は正常であるが、喘息と同様に閉塞性障害を呈するCOPDではDL_{CO}が低下する。そのため肺拡散能力の測定は両者の鑑別診断において有用な検査である。

5. 血液ガス分析

気管支喘息では重症発作時において換気障害がみられ、血液ガス分析は発作時の重症度評価において重要な検査である。動脈血酸素分圧(PaO₂)は発作の重症度が高くなるに従い低下する⁷⁾。喘息における低酸素血症と%FEV₁の低下は比例することが示されているが、喘息発作時の気流制限は全ての気道において一様に生じているのではない。平滑筋収縮、粘膜腫脹の程度や粘液の分泌状況はそれぞれの気道において様々である。このため生じる換気血流比の不均衡分布が低酸素血症の原因となる。動脈血炭酸ガス分圧(PaCO₂)は軽度から中等度の喘息発作時には低下する傾向にある。これは気流制限に対する呼吸努力に伴う過換気のためである。さらに発作が増強すればPaCO₂は正常域に戻るが、この状況は呼吸努力によっても呼吸筋が十分な換気が困難となりつつある重要なサインであり、cross over pointと呼ばれる⁸⁾。さらなる発作の増強があれば換気障害が進行し、PaCO₂は上昇に転じる。PaCO₂の上昇に伴い呼吸筋の運動と呼吸努力は抑制されPaO₂とPHも低下し、急性II型呼吸不全の状態となり呼吸停止が切迫した状況となる。このように高炭酸ガス血症を伴う喘息発作は致命的となり得るため、喘息発作による救急受診時にはまず血液ガス分析による換気障害の評価を行う。また、β₂刺激薬吸入やステロイド全身投与などによる初期治療に対し反応が不十分な場合には、換気障害の評価を繰り返し急性II型呼吸不全の進行が確認されれば人工呼吸管理を考慮する¹⁾。

6. 気道過敏性検査

気道過敏性検査は気道収縮を刺激する物質の吸入負荷や運動負荷などを行い、気道収縮反応の程度を評価する負荷検査である。喘息患者は健常者

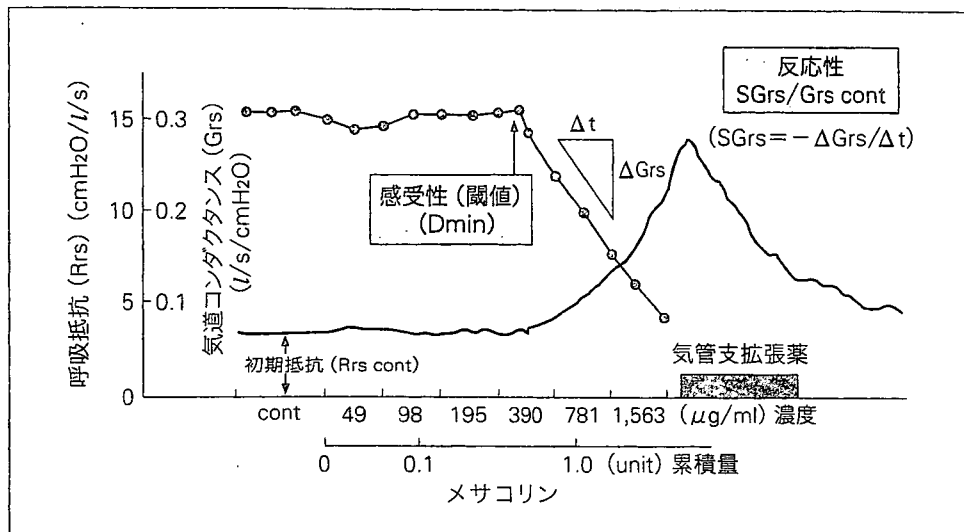


図5 アストグラフ法による気道過敏性の用量反応曲線

と比べ50~100倍程度の気道過敏性が存在し、喘息の大きな病態生理学的特徴の一つである。

日本アレルギー学会の標準法⁹⁾では、エアロゾル化したヒスタミン、アセチルコリン、メサコリンなどの気道収縮物質を低濃度から倍々に薬物濃度を上げていきながら2分間ずつ吸入させる。それぞれの薬剤濃度の吸入が終わる度にFEV₁の測定を反復し、検査前の測定値と比べFEV₁が20%低下した時の薬物濃度を気道過敏性の閾値とする。FEV₁を20%低下させるのに要する薬物濃度をPC₂₀と呼び、それまでに吸入した薬物の累積濃度をPD₂₀と呼ぶ。気道過敏性検査では、より低い濃度での薬物刺激により気道収縮反応が認められれば過敏性がより亢進していることを意味するため、一般的にPC₂₀が8mg/ml以下であれば気道過敏性が亢進していると解釈される。アストグラフ法はエアロゾルの自動吸入とオシュレーション法による呼吸抵抗連続演算を行う装置を用い、安静換気下に気道収縮物質を吸入していきながら、呼吸抵抗を連続的にモニターしていく方法である¹⁰⁾。エアロゾルの濃度は1分ごとに自動的に順次2倍濃度の薬液に切り替わり、連続的に測定された呼吸抵抗から記録紙に用量反応曲線が描出される。気道過敏性は呼吸抵抗が上昇し始める閾値(感受性)とその後の用量反応曲線の傾き(反応性)で評価する(図5)。

気道過敏性検査の臨床的意義として最も重要なものは喘息の確定診断のためである。特に発症初期

の喘息や咳喘息のように症状が非典型的である場合や、肺機能検査が正常の場合などには特に有用である。また、気道過敏性の程度と喘息重症度の間には相関があることが知られており¹¹⁾、喘息の重症度判定や治療効果の評価にも有用である。さらに健常者においても数%に認められる気道過敏性の亢進は喘息発症の危険因子であることが指摘されており、気道過敏性検査が喘息発症の予知および早期対策に有用である可能性も報告されている¹²⁾。

7. ピークフロー

ピークフロー(peak expiratory flow: PEF)とは最大努力呼出時の最大呼気流量のことであり、縦軸に呼気速度を示すフローボリューム曲線では曲線の高さが最も高くなる点における呼気速度として示される。また、PEFは安価で簡易なPEFメーターを用いて測定することが可能である。両者は基本的に同じものを測定しているが、両者のPEF値の表現単位が異なることや、測定精度が同一でないことには注意が必要である。臨床的にPEFは気流制限の程度の指標として使用されている。気流制限に伴う喘鳴、呼吸困難などの臨床症状に日内、日間変動が認められることが喘息の特徴であるが、自宅でのPEF測定を続けることによりPEFの日内、日間変動をモニタリングすることが可能である。PEF日内変動が20%を超えていれば喘息と診断され¹³⁾、その変動の大きさは概ね重症度とも比例する。PEFの変動は気道

過敏性検査と同様に喘息に特徴的な気道の不安定さを示す指標と考えられている。症状からは喘息が疑われるものの肺機能検査が正常、気道可逆性検査が陰性、かつ気道過敏性検査が実施できないような施設では、PEF モニタリングは喘息の確定診断のために非常に有用で簡便な検査方法である。また、PEF は FEV₁ 同様に気道可逆性検査にも用いられる。気管支拡張薬による PEF の改善が 15% 以上であれば、気道可逆性ありと判定する¹⁴⁾。外来におけるスパイロメトリーを用いた気道可逆性検査では陰性でも、自宅で有症状時に短時間作動型 β_2 刺激薬を吸入した前後で PEF を測定することにより気道可逆性を証明できることもある。

PEF 測定は以上述べたように喘息の診断において有用であるが、喘息患者が自身の気流制限の程度を客観的な数字として認知できるため、喘息治療開始後の喘息管理においても有用である。喘息自己管理のためのゾーン・システム¹⁾は自己最良の PEF 値に対する測定時点での PEF 値の比率を用いて患者自身が喘息の状態を評価することにより、喘息悪化の兆候を早期発見し早期治療を開始することを目的とする。グリーンゾーン (PEF 値：自己最良値の 80~100%) は喘息がほぼコントロールされた状態で安全であることを示し、イエローゾーン (PEF 値：自己最良値の 50~80%) は喘息症状が認められやすく悪化に注意すべき状態である。喘息症状に対し β_2 刺激薬の吸入を用い、反応が不良であれば経口ステロイドの内服を開始してできるだけ早く医師の診察を受けることが推奨される。レッドゾーン (PEF 値：自己最良値の 50% 以下) は安静時にも喘息症状が認められやすく、悪化に対して細心の警戒を必要とする状態である。直ちに β_2 刺激薬を吸入し早期に経口ステロイドの内服を開始する。速やかな PEF の改善が得られなければ早急に医師の診察を受けることが推奨される。また、GINA ガイドライン¹⁾での喘息重症度分類においても %FEV₁ と並び %PEF を目安とすることが示されている (表 1)。さらに PEF モニタリングは喘息治療の効果を患者に客観的に証明できる点や、薬物療法の治療効果の評価 (図 6) や、職業性喘息などにおける

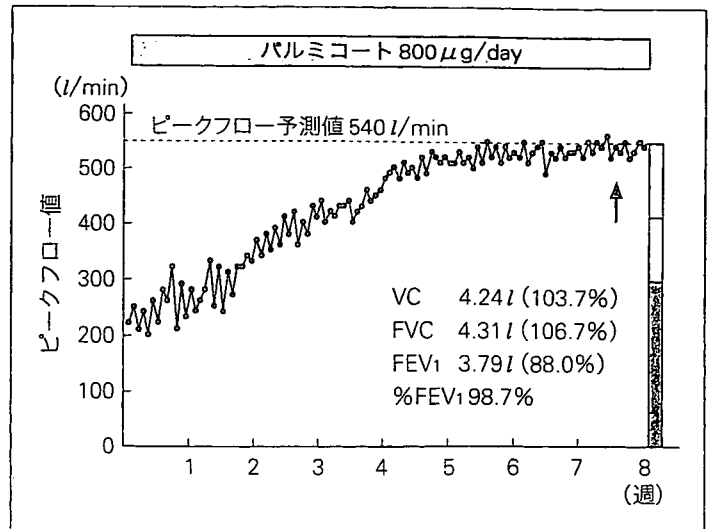


図6 吸入ステロイド療法による喘息症例のピークフロー値の変化 (65歳, 男性)

喘息増悪因子の特定などにも有用である。

このように喘息の診断、管理において極めて有用な PEF であるが、他の肺機能検査に替わり得るものではないことは念頭に置いておく必要がある。例えば、高齢者喘息患者や COPD 患者などで閉塞性障害が強く進行している場合においても PEF 値は比較的良好に保たれていることがある。また、小児喘息の発作時に気流制限や air trapping が進行しているにもかかわらず PEF が正常なことがある。このように PEF 測定だけでは気流制限の程度が過小評価されてしまう危険があり、注意が必要である。

おわりに

以上、気管支喘息の病態生理学的特徴と機能異常との関連および機能検査で認められる所見について述べてきた。喘息の診断、重症度評価、治療効果の評価におけるスパイロメトリー、ピークフローモニタリング、気道過敏性検査の有用性と喘息発作時の重症度評価としての血液ガス分析の重要性をあらためて強調したい。

文献

- 1) Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report updated 2002. U.S. Department of Health and Human Services, Public

- Health Services, National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2002
- 2) Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, et al: Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1720-1745, 2000
 - 3) 一ノ瀬正和: 気道過敏性における最近の知見. *日内会誌* 93: 162-167, 2004
 - 4) Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 144: 1202-1218, 1991
 - 5) 呼吸機能検査ガイドライン, スパイロメトリー, フローボリューム曲線, 肺拡散能力. 日本呼吸器学会肺生理専門委員会(編)2004
 - 6) Ding DJ, Martin JG, Macklem PT: Effects of lung volume on maximal methacholine-induced bronchoconstriction in normal humans. *J Appl Physiol* 62: 1324-1330, 1987
 - 7) McFadden ER Jr, Lyons HA: Arterial-blood gas tension in asthma. *N Engl J Med* 278: 1027-1032, 1968
 - 8) Sybert A, Weiss FB: Status asthmatics. In: *Bronchial Asthma: Mechanisms and the Therapeutics*. Little Brown, Boston, pp808-842, 1976
 - 9) 牧野荘平, 他: 気管支喘息および過敏性肺臓炎における吸入試験の標準法. *アレルギー* 31: 1074-1076, 1982
 - 10) Takishima T, Hida W, Sasaki H, et al: Direct-writing recorder of the dose-response curves of the airway resistance to methacholine. *Clinical application*. *Chest* 80: 600-606, 1981
 - 11) Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE: Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 36: 575-579, 1981
 - 12) Laprise C, Boulet LP: Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 403-409, 1997
 - 13) Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M: The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 143: 323-330, 1991
 - 14) Tashikin DP: Measurement and significance of the bronchodilator response. In: Jenne JW, Murphy S, eds. *Drug therapy for asthma. Lung Biology in Health and Disease Series, Vol. 31*. Marcel Dekker, New York, pp535-613, 1987

特集 咳喘息と周辺疾患

咳喘息とその周辺疾患の治療*

山縣 俊之¹ 一ノ瀬正和

はじめに

咳嗽は、呼吸器系の自覚症状のなかで医療機関を受診する原因として最も多い徴候の一つで、医療経済学的にも大きく影響する重要な問題である¹⁾。咳嗽は過剰な分泌物や外来性の異物を喀出するための生体の防御機構であるとともに、一方で病原微生物の拡散をもたらす要因でもある。咳嗽の主な原因は持続期間により分類されることが多いが、持続が3週間以内の急性咳嗽では、急性上気道感染が最も主要な原因であり、ウイルス感染がその大部分を占める²⁾。一方、持続期間が8週間を超える慢性咳嗽では、喫煙の有無が大きな要因の一つになるが、非喫煙者では気管支喘息および咳喘息(cough variant asthma)、胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease; GERD)、後鼻漏症候群(postnasal drip syndrome; PNDS)がその原因の大部分を占めるとされている¹⁾。

本稿では、慢性咳嗽の原因として重要な咳喘息、および鑑別が重要な周辺疾患とその治療法について概説する。

慢性咳嗽の原因と診断

慢性咳嗽は8週間を超えて持続する咳嗽と定義されているが、その原因は咳嗽の性状(乾性、湿性)や喫煙の有無などにより異なるが、非常に多岐にわたっている(表1)。また、しばしば一つ以

表1 慢性咳嗽の主な原因

| |
|-----------------|
| 乾性咳嗽 |
| 気管支喘息(咳喘息) |
| 胃食道逆流症 |
| 感染後咳嗽 |
| アンギオテンシン変換酵素阻害薬 |
| 間質性肺炎 |
| 肺癌 |
| サルコイドーシス |
| 心因性咳嗽 |
| 湿性咳嗽 |
| 後鼻漏症候群 |
| 急性気管支炎 |
| 肺炎 |
| 慢性閉塞性肺疾患 |
| 気管支拡張症 |

上の原因が合併しており、診断時18~93%では複数の原因が関与しているとも報告されている^{1,3,4)}。しかしながら、90%以上の症例においては、咳喘息、GERD、PNDS(鼻腔や副鼻腔の問題による)、喫煙に基づく慢性閉塞性肺疾患(主として慢性気管支炎)、気管支拡張症、アンギオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin-converting enzyme inhibitors; ACEIs)が原因とされている^{3,5)}。また、比較的稀な原因として、悪性腫瘍、癌性リンパ管症、サルコイドーシス、左心不全、誤嚥、さらに心因性咳嗽などが挙げられる⁵⁾。

慢性咳嗽の原因診断の手順を図1に示すが¹⁾、まず重要なポイントは主要な原因(咳喘息、

* Treatment of Chronic Cough

¹ 和歌山県立医科大学内科学第三講座(〒641-0012 和歌山市紀三井寺811-1) Toshiyuki Yamagata, Masakazu Ichinose: Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University

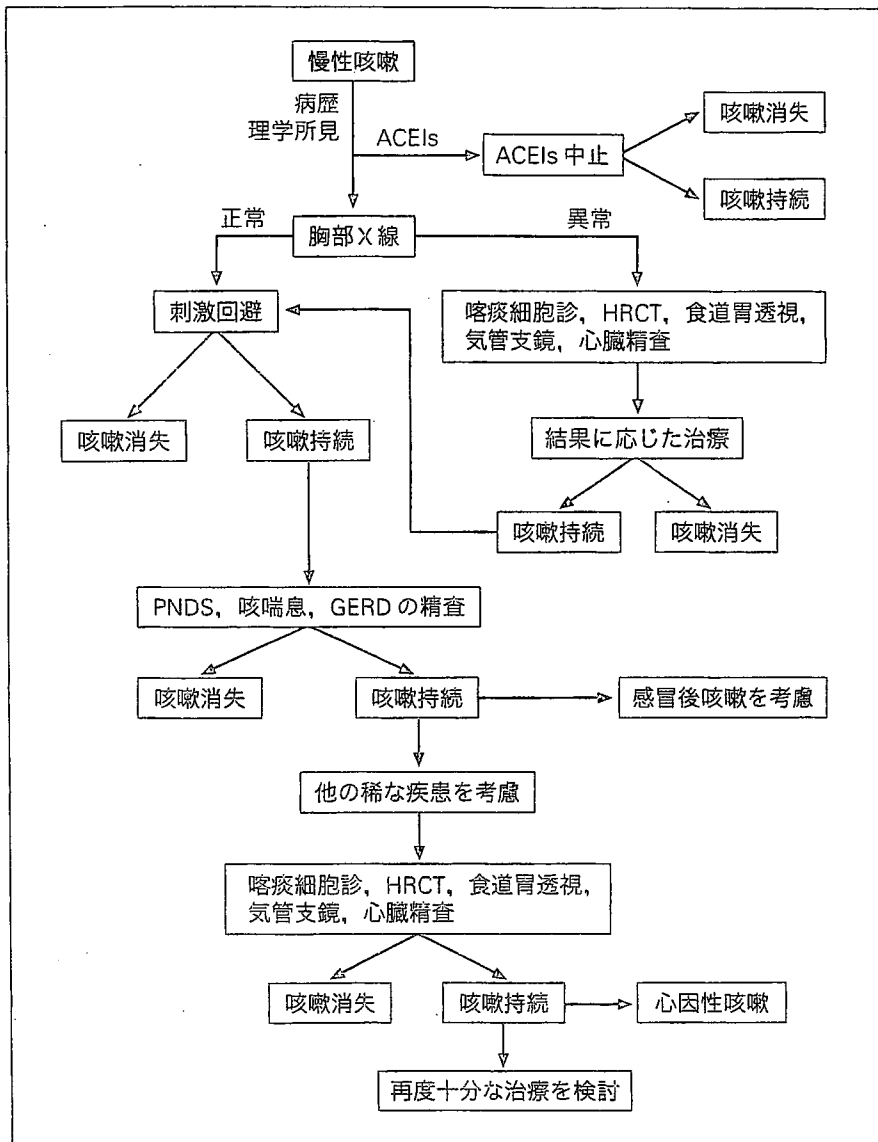


図1 慢性咳嗽の診断チャート
(文献¹⁾より一部改変引用)

GERD, PNDS など)を念頭においた咳嗽の性状, 持続期間, 喫煙の有無, 付随症状, 既往歴などの詳しい問診と, 理学的所見である。これにより原因を特定できる場合があり, また多くの例でいくつかの疾患を絞り込むことが可能である。

次に器質的疾患の確認のために胸部X線写真の撮影が行われるが, 明らかな異常が認められない場合, 肺癌などの呼吸器系悪性腫瘍, サルコイドーシス, 間質性肺疾患, 肺結核, 気管支拡張症などの疾患は否定的となり, 逆に何らかの異常が認められた場合, 喀痰細菌培養・細胞診, 胸部CT, 気管支鏡など, さらに検査を進める必要がある。一方, 胸部陰影が認められない場合は, 主に咳喘息, GERD, PNDS, 慢性閉塞性肺疾患な

どを考慮し, 呼吸機能検査, 気道過敏性検査, 24時間食道pHモニタリングなどの検査が推奨されるが, 後者の二つの検査は日常臨床では実施困難な場合が多く, 可能性の高い疾患に対する投薬などによる改善をみる治療的診断が行われることも多い。

以下, 咳喘息を中心に, 慢性咳嗽の主な原因疾患の特徴とその治療法について述べる。

1. 咳喘息(cough variant asthma)

咳喘息は1979年に初めて報告され²⁾, 喘鳴や発作性呼吸困難などの気管支喘息に特有の症状がなく, 咳嗽のみを主症状とする疾患概念であるが, 気管支喘息と同様に慢性の好酸球性気道炎症と気道過敏性の亢進を主病態とする。本疾患は慢

性咳嗽の代表的な原因の一つであり、Johnsonらは気管支喘息が原因の慢性咳嗽患者において、6.5~57%は咳嗽が唯一の症状である、いわゆるcough variant asthmaであったとしているが⁷⁾、正確な罹患率については現在まで明らかではない。

呼吸機能では必ずしも閉塞性気流障害を呈さないが、咳嗽の発症時点で閉塞性気流障害が存在し、さらに気管支拡張薬(β_2 刺激薬)の吸入により可逆性が認められる場合は咳喘息の可能性が高い。また、咳喘息による慢性咳嗽患者ではほとんどの例で気道過敏性の亢進が認められるため、可能であればアストグラフなどの気道過敏性検査を行うことが診断に有用であると考えられる。しかし、気道過敏性検査は一般の日常臨床では施行困難なことが多く、実際には β_2 刺激薬⁹⁾やステロイド薬⁹⁾などの喘息治療により咳嗽が消失することで診断が確定する場合も多い。

種々の文献的報告において一致する咳喘息の基準は、①以前に気管支喘息と診断されたことがない、②喘鳴や呼吸困難発作などの喘息症状がない、③日中のスパイログラムで異常を認めない、④身体所見や胸部X線所見に異常を認めない、⑤メサコリン吸入刺激に対する気道過敏性亢進を認める、⑥ β_2 刺激薬が有効である、ことである¹⁰⁾。ただし、気道過敏性亢進の存在は必要条件ではあるが、他疾患でも認められることがあるため、必ずしも十分条件ではないことに注意が必要である¹¹⁾。

咳喘息は気管支喘息と同様の病態であることから、基本的な治療は通常気管支喘息と同様であり、症状の軽減として β_2 刺激薬を中心とした気管支拡張薬を使用するとともに、基本病態として存在する慢性気道炎症の改善には、プロピオン酸フルチカゾンやブデソニドなどのドライパウダー性吸入ステロイド薬や、エロゾル製剤のプロピオン酸ベクロメタゾンの定期投与を行う¹²⁾。最近では咳喘息の咳嗽に対し、抗ロイコトリエン受容体拮抗薬が有効であるとの報告もみられ¹³⁾、一つの治療選択肢として有用な可能性がある。最近、咳喘息の約30%が通常気管支喘息に移行し、吸入ステロイド薬がこの移行率を低下させると報告

されているが¹⁴⁾、この点についてはまだ十分には明らかにされていない。しかし、咳喘息と診断されれば通常気管支喘息と同様に強力かつ十分な抗炎症治療を積極的に行うことが重要であると考えられる。

2. 胃食道逆流症(GERD)

詳細は他項で述べられているため省略するが、胃内容の食道への逆流に伴い、胸やけ、胸部不快感、胸痛、咳嗽などを呈する疾患である。欧米では慢性咳嗽の主要原因の一つであるが、本邦においては比較的頻度は少なく、体格や食生活などの生活習慣の違いが関係している可能性がある。しかし、咳嗽のみを主訴とする例で24時間食道pHモニタリングを行った場合、21%にGERDが認められたとする報告もあり¹⁵⁾、実際にはより高頻度に存在する可能性もある。

GERDの診断は胸やけ、胸部不快感などの胃逆流を疑わせる症状の合併に加え、上部消化管内視鏡検査による逆流性食道炎、上部消化管透視による逆流の証明などが有用であるが、最も鋭敏かつ特異性の高い検査は24時間食道pHモニタリングであり¹⁶⁾、原因不明の慢性咳嗽の鑑別診断に推奨される検査である。しかし、この検査は煩雑なうえ、侵襲性も高いことから一般臨床での施行は困難である。そのため、実際には治療により咳嗽が改善することで診断が確定することも多い。

GERDの治療は保存的治療が主体であるが、患者自身が可能なこととして、減量や下部食道括約筋緊張を低下しうる低pHの飲食物を避けた高蛋白・低脂肪食、睡眠時の頭部挙上、コーヒーや喫煙習慣を止める、などの生活習慣の改善が勧められる¹⁾。薬物療法としてはヒスタミン H_2 受容体拮抗薬(H_2 antagonists)やプロトンポンプ阻害薬(PPI)が有用である。特に H_2 antagonistsの有効性についてはこれまでいくつかの報告がみられるが、概ね80%の反応性が認められる¹⁷⁾。その他の薬剤として、消化管運動促進薬であるセロトニン受容体刺激薬(シサプリドなど)や抗ドパミン薬(ドンペリドンなど)が有効な場合もあり、 H_2 antagonistsやPPIとの併用による効果も期待される。いずれの治療においても、GERDに伴う咳嗽の改善には比較的長期間を要し、改善ま

表2 慢性咳嗽の原因別頻度

| | 喘息 (%) | GERD (%) | 鼻疾患 (%) | 他に頻度の高い疾患 |
|-----------------|--------|----------|---------|-------------|
| 1981 Irwin | 25 | 10 | 29 | 慢性気管支炎(12%) |
| 1982 Poe | 36 | 0 | 8 | 感染後咳嗽(27%) |
| 1989 Poe | 35 | 5 | 26 | 原因不明(12%) |
| 1990 Irwin | 24 | 21 | 41 | 慢性気管支炎(5%) |
| 1994 Hoffstein | 25 | 24 | 26 | 感染後咳嗽(21%) |
| 1994 O'Connell | 6 | 10 | 13 | 原因不明(22%) |
| 1995 Smyrnios | 24 | 15 | 40 | 慢性気管支炎(11%) |
| 1996 Mello | 14 | 40 | 38 | 気管支拡張症(4%) |
| 1998 Marchesani | 14 | 5 | 56 | 慢性気管支炎(16%) |
| 1998 McGarvey | 23 | 19 | 21 | 原因不明(18%) |
| 1999 Palombini | 59 | 41 | 58 | 気管支拡張症(18%) |
| 1999 Brightling | 31 | 8 | 24 | 感染後咳嗽(13%) |
| 1999 Simpson | 6 | 22 | 28 | 感染後咳嗽(13%) |

(文献³⁰⁾より一部改変引用)

での平均期間は170日程度であるとの報告もみられる¹⁾。

上記の保存的治療により反応が認められなかった場合、外科的治療も考慮される。すなわち、開腹あるいは腹腔鏡下に胃底皺壁形成術などの逆流防止手術であるが、実際にはほとんどの症例が保存的治療により改善するため、外科的治療を必要とすることは極めて稀である。

3. 後鼻漏症候群(PNDS)

PNDSは欧米では慢性咳嗽の原因として最も頻度の高い疾患とされている。種々の報告によると、PNDSは様々な上気道の問題により生じ、慢性咳嗽に占める頻度は8~87%であるとしている¹⁾。しかし、その原因は通年性の鼻炎、ウイルス感染後の上気道感染、アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、副鼻腔炎など様々である¹⁾。

一般に鼻腔・副鼻腔からの分泌は健常者でも認められるが、通常は粘液線毛系の働きで速やかに除去されるため、特に自覚症状を生じない。しかし、何らかの異常で分泌液が増加あるいは粘性が変化した場合に咽喉頭部の不快感や咳嗽、いわゆるPNDSを生じると考えられる¹⁸⁾。臨床上の特徴は咽喉頭部への分泌物の流下感あるいは咽喉頭部の不快感、鼻汁などであり、しばしば慢性咳嗽を呈する。

PNDSに伴う咳嗽の発症機序については十分解明されていないが、一つは持続する後鼻漏に伴

う咽喉頭炎や気管支炎の併発、さらに後鼻漏に伴う分泌液による直接的な咳受容体の刺激などが関係していると考えられる。しかし、前述のように咽喉頭部への分泌物の流下は健常者でも認められ、上気道からの分泌物のみで本当に咳嗽が生じるかどうかの詳細な機序については未だ不明な点が多い。

PNDSに伴う咳嗽の診断には詳細な問診に加え、下記のいくつかの所見が認められれば可能性が高くなる。すなわち、①PNDSに特徴的な症状(咽喉頭部への分泌物の流下、鼻汁など)、②中咽頭粘膜の敷石状変化、③中咽頭部への粘液の付着などである。しかし、PNDSに特異的な所見はなく、確定診断は治療的診断に基づくことも多い¹⁾。

PNDSの治療は前述の各原因により異なるが、副鼻腔炎を伴わない多くのPNDSにおいてはいわゆる古典的抗ヒスタミン薬(第1世代)が有効で^{1,19)}、単独でも約60%で、さらにステロイド薬の鼻腔内投与を併用することによりほぼ90%で症状の改善が認められると報告されている¹⁹⁾。第2世代以降の新しい抗ヒスタミン薬はあまり有効ではない^{1,5)}。多くの場合、自覚症状の改善は比較的速やかで、治療開始後2週間以内に効果が認められる¹⁹⁾。

副鼻腔炎に伴うPNDSの場合、細菌感染の病態への関与と抗菌薬投与の重要性について議論があることから、必ずしもその治療法は確立されていない。しかし、いくつかの報告によれば、インフルエンザ菌、口腔内嫌気性菌、肺炎球菌をターゲットとした3週間以内の抗菌薬投与や古典的抗ヒスタミン薬の投与が有効であるとしている^{1,5)}。本邦では下気道の炎症性病変を合併した副鼻腔気管支症候群として認識されていることも多く、いわゆる欧米でいう副鼻腔炎によるPNDSとの異同が問題となるが、この病態に対する治療としては14員環系のマクロライド系抗菌薬や、湿性咳嗽に対しての喀痰調整薬の併用が比較的良好に使用され、その有効性も報告されている²⁰⁾。

4. 慢性閉塞性肺疾患

慢性閉塞性肺疾患は喫煙などの有害刺激に伴う気道・肺の慢性炎症により発症し、気道病変が主

体で咳嗽・喀痰を主症状とする慢性気管支炎と、肺胞病変を主体とする肺気腫が種々の程度で混在する疾患である。いわゆる慢性気管支炎は臨床的診断名であり、長期(2年以上連続、1年のうち少なくとも3カ月以上毎日持続)に及ぶ咳嗽と喀痰を特徴とする。慢性咳嗽の原因としての頻度は5%程度と報告されている^{1,15)}。

診断は喫煙歴や病歴、呼吸機能検査による可逆性の乏しい気流閉塞の存在などから確定される。胸部画像検査による気腫性変化や気道病変の存在も診断に有用である。

治療は慢性閉塞性肺疾患のガイドライン^{21,22)}に沿って行われるが、最も重要な点は禁煙であり、大部分の例で禁煙により症状の軽減が認められる。さらにガイドラインでは、中等症以上の慢性閉塞性肺疾患において長時間作動型の気管支拡張薬(抗コリン薬、 β_2 刺激薬、徐放性テオフィリン製剤)の使用を推奨している。喀痰調整薬の咳嗽に対する効果については明らかではない。

5. アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEIs)

ACEIsの投与に伴う咳嗽で、乾性咳嗽と咽喉頭部の刺激感・不快感を特徴とする^{1,23)}。咳嗽はこの薬剤特有の副作用の一つであり、投与量とは関連なく認められる。発症頻度は報告によりばらつきがみられるが、概ね0.2~33%とみなされ²⁴⁾、非喫煙者および女性により多いとされている²⁵⁾。

ACEIsに伴う咳嗽の発現機序については十分解明されていないが、ACEを阻害することにより、もう一つの代謝経路を介したブラジキニン、サブスタンスPなどの産生が増加し、咳反射の感受性を高めることが原因と考えられている。実際、ACEIsによる咳嗽例では咳反射感受性の亢進がみられ、薬剤の中止により改善することが報告されている²⁶⁾。

ACEIsの投与前に咳嗽の出現を予測する方法はないため、薬剤の投与開始後の症状出現と、理学的所見や呼吸機能検査、胸部画像検査で異常を認めないことから疑い、ACEIsの中止により咳嗽が消失することで診断が確定する。通常症状の改善は薬剤中止後4週間以内に認められる。したがって、治療はACEIsの投与を中止することである。他のACEIsへの変更により咳嗽が消失す

る可能性があるが、必ずしも改善しないこともある。一方、アンギオテンシンII受容体拮抗薬への変更は有効である可能性が高い。

6. 感染後咳嗽

上気道感染後に持続する咳嗽で、検査所見や胸部画像所見に異常を認めず、最終的には自然寛解することが特徴である。頻度は報告により様々であるが、11~25%程度とされている¹⁾。しかし、上気道感染後に遷延する咳嗽を慢性咳嗽として診断されていないことも多く、その点が頻度にばらつきのある原因とも考えられる。

感染後に咳嗽が遷延する原因については明らかではないが、上気道の炎症に伴う一過性の咳感受性や気道過敏性の亢進が関係している可能性がある。診断は感冒などの上気道炎症状後に続いて起こる持続性の咳嗽であること、胸部画像や呼吸機能に異常所見がないこと、他に慢性咳嗽の原因となる疾患が明らかでないこと、などから行うが、基本的には他の明らかな原因を否定することによる除外診断となる。マイコプラズマやクラミジア、百日咳などの流行時には、これらの病原体による咳嗽の可能性もあり、抗体価の測定なども考慮する必要がある。

感染後咳嗽は基本的に時間とともに自然寛解するため、特別な治療を要しないことが多い。しかし、しばしば軽快までには長期間を要する場合や、症状が強く苦痛を生じる場合があるため、治療が必要となることもある。このような場合、吸入あるいは経口ステロイド薬、抗コリン薬、鎮咳薬などが使用され、有効性を示す報告も認められる^{1,27)}。マイコプラズマ、クラミジア、百日咳ではマクロライド系抗菌薬の投与を行う。

7. 心因性

習慣性咳嗽(habit cough)、神経性咳嗽(nervous cough)などとも表現される慢性咳嗽で、多くは小児期~思春期に認められる。欧米の報告では18歳以下の例が95%以上を占めるとされている²⁸⁾。また、6~16歳の小児において、4週間以上持続する咳嗽の約30%は心因性咳嗽であると報告も認められる²⁹⁾。加えて、やや女性に多いともされている。

臨床的には、典型的な例では夜間に咳嗽を認め

ず、犬が吠えるような(barking),あるいは雁が鳴くような(honking)とも表現される大きな音を伴う咳嗽を呈するのが特徴であるが、これらの特徴は他の原因による咳嗽でも認められることがあり、決して心因性咳嗽に特異的なものではない。

心因性咳嗽が生じる機序については不明であるが、成人においては詐病の一つの形態であるとも考えられる。一方、小児期においては虐待、不登校などの心因性の苦痛が身体的症状として出現している可能性がある。

診断は基本的に除外診断であり、慢性咳嗽を来す種々の機能的、器質的疾患を否定する必要がある。すなわち、理学的所見や呼吸機能、胸部画像などの検査所見に異常がないこと、睡眠時に咳嗽が消失すること、咳嗽の程度に比較して重篤感がないことなどが診断の参考になる。

心因性咳嗽の治療には、リラクゼーション(biofeedback-assisted relaxation training), カウンセリングなどの心理療法(psychotherapy), 理学療法(physical therapy), 言語療法(speech therapy), 呼吸訓練(breathing exercises), 暗示療法(suggestion therapy)など、様々な手法を組み合わせた方法が行われ、その有効性も報告されている²⁸⁾。通常の鎮咳薬の有効性は低いが、補助的に短期間使用されることもある¹⁾。

8. 比較的頻度の少ない器質的疾患

気管支拡張症は先天的、あるいは反復する気道感染などにより、気道の不可逆的な異常拡張を呈する疾患である。しかし、実際は単なる形態的な拡張だけではなく、粘液線毛輸送系の障害などにより、しばしば反復する気道感染を来すことによって、咳嗽や喀痰などの症状を呈する。

慢性咳嗽の原因に占める気管支拡張症の頻度については明らかではないが、概して少ないと考えられ、約4%とする報告もある³⁾。加えて続発性気管支拡張症の原因となる気道感染(結核、小児期の反復性気道感染など)の減少により、その頻度は減少していると考えられる¹⁾。北米においては、小児期の気管支拡張症の原因として嚢胞性線維症が頻度の高い疾患であるが、本邦では人種差のためほとんど存在せず、日常臨床では特に問題とはならない。

主要症状は喀痰を伴う慢性咳嗽であるが、ときに喀痰を認めない場合もある。多くは気道内に種々の細菌(インフルエンザ菌, 黄色ブドウ球菌, 緑膿菌, 嫌気性菌など)の定着を認める。診断は病歴や自覚症状に加え、胸部画像で気管支拡張像を認めれば比較的容易であり、特に胸部CTは診断上有用である。

気管支拡張症における咳嗽は、過剰な気道内分泌物や喀痰の排出という役割を持つため、必ずしも鎮咳薬の投与を必要としない。むしろ理学療法(vibration, percussion, 体位ドレナージなど)による喀痰排出促進などが有効であるとの報告もみられるが、増悪により喀痰量の増加した場合に有効であることが多い¹⁾。喀痰調整薬や抗菌薬投与の必要性、有用性については明らかではない。

間質性肺炎は間質への炎症細胞浸潤や膠原線維の沈着、線維化など、肺間質を病変の主座とする疾患群である。慢性咳嗽の原因としての頻度は少ない¹⁾。咳嗽を来す機序は明らかではないが、間質性病変に伴う気道内径の狭小化や、気道・肺胞の牽引が咳受容体を刺激することで発症すると考えられる。咳嗽は通常乾性咳嗽で、病変の進行にもよるが咳嗽に加えしばしば呼吸困難を伴う。診断は病歴や理学的所見(捻髪音の聴取など)に加え、胸部画像所見(線状影, 網状影, 蜂巣状陰影など), 呼吸機能検査(拘束性障害, 拡散能障害など), 気管支鏡検査(気管支肺胞洗浄, 肺生検)などで診断する。治療は原疾患の治療が主体であり、咳嗽が強い場合は鎮咳薬が使用されるが、前述のような他疾患の合併についても考慮する必要がある。

肺癌は慢性咳嗽の原因の0~2%を占めるとされ¹⁾、気道内に突出する病変形成や、気道外からの圧迫などにより咳嗽を呈すると考えられ、末梢性病変ではほとんど認められない。咳嗽以外の症状として、喀痰、血痰、胸痛、呼吸困難などを伴うことがある。診断は病歴、胸部画像所見などから本疾患を疑い、気管支鏡検査などによる組織診断で行う。喫煙者で慢性咳嗽が持続し、他に明らかな原因が認められないときは肺癌も考慮する必要がある。咳嗽に対する根本的な治療はなく、肺癌の治療が主体となる。すなわち、外科療法、放

射線療法, 化学療法などであるが, 補助的な治療として鎮咳薬が投与されることもある。

おわりに

前述したように, 慢性咳嗽の原因は非常に多岐にわたり, 治療法も各原因によって様々である。このうち咳喘息は頻度の高い原因の一つであり, 気道炎症や過敏性の亢進といった典型的な気管支喘息と同様の病態を呈する。したがって, 正しい診断と十分な抗炎症治療を行うことが重要である。すなわち, 慢性咳嗽に関する診断に関しては, 喘息(咳喘息)か, 他疾患による咳嗽かの判断が治療上重要であるが, 現時点では種々の薬剤に対する反応性による診断(therapeutic diagnosis)が一般臨床では行われている。今後の課題として, 呼気NO測定などの客観的評価法を組み入れた, より特異的で鋭敏な慢性咳嗽の診断手段の確立が必要である。

文献

- 1) Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al: Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 114: 133S-181S, 1998
- 2) Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, et al: Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 138: 305-311, 1988
- 3) Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ: Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest* 108: 991-997, 1995
- 4) French CL, Irwin RS, Curley FJ, et al: Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 158: 1657-1661, 1998
- 5) Irwin RS, Madison JM: The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 343: 1715-1721, 2000
- 6) Corrao WM, Braman SS, Irwin RS: Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 300: 633-637, 1979
- 7) Johnson D, Osborn LM: Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J Asthma* 28: 85-90, 1991
- 8) Irwin RS, French CT, Smyrniotis NA, et al: Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma. *Arch Intern Med* 157: 1981-1987, 1997
- 9) Doan T, Patterson R, Greenberger PA: Cough variant asthma: usefulness of a diagnostic-therapeutic trial with prednisone. *Ann Allergy* 69: 505-509, 1992
- 10) 咳喘息(Cough Variant Asthma): EBMに基づいた喘息ガイドライン2004: 厚生労働科学特別研究事業診療ガイドラインのデータベース化に関する研究班, pp276-281, 2004
- 11) Gibson PG, Mattoli S, Sears MR, et al: Increased peak flow variability in children with asymptomatic hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 8: 1731-1735, 1995
- 12) Cheriyan S, Greenberger PA, Patterson R: Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. *Ann Allergy* 73: 478-480, 1994
- 13) Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J: Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma* 39: 291-297, 2002
- 14) Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, et al: Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 58: 14-18, 2003
- 15) Irwin RS, Curley FJ, French CL: Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 141: 640-647, 1990
- 16) Fuchs KH, DeMeester TR, Albertucci M: Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 102: 575-580, 1987
- 17) Waring JP, Lacayo L, Hunter J, et al: Chronic cough and hoarseness in patients with severe gastroesophageal reflux disease. Diagnosis and response to therapy. *Dig Dis Sci* 40: 1093-1097, 1995
- 18) 間島雄一: 後鼻漏の病態生理. *アレルギーの臨床* 20: 64-68, 2000
- 19) Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al: An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 119: 977-983, 1993
- 20) Nishi K, Mizuguchi M, Tachibana H, et al: Effect of clarithromycin on symptoms and mucociliary transport in patients with sino-bronchial syndrome. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 33: 1392-1400, 1995
- 21) GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2003: National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, 2003
- 22) COPD(慢性閉塞性肺疾患診断)と治療のためのガイドライン第2版: 日本呼吸器学会 COPDガイドライン第2版作成委員会, 2004

- 23) Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. Prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest* 99: 36-39, 1991
- 24) Berkin KE: Respiratory effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Eur Respir J* 2: 198-201, 1989
- 25) Fuller RW: Cough associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens* 3: 159-161, 1989
- 26) Fuller RW, Choudry NB: Increased cough reflex associated with angiotensin converting enzyme inhibitor cough. *Br Med J* 295: 1025-1026, 1987
- 27) Holmes PW, Barter CE, Pierce RJ: Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection. *Respir Med* 86: 425-429, 1992
- 28) Riegel B, Warmoth JE, Middaugh SJ, et al: Psychogenic cough treated with biofeedback and psychotherapy. A review and case report. *Am J Phys Med Rehabil* 74: 155-158, 1995
- 29) Holinger LD, Sanders AD: Chronic cough in infants and children: an update. *Laryngoscope* 101: 596-605, 1991
- 30) Morice AH, Kastelik JA: Cough. 1: chronic cough in adults. *Thorax* 58: 901-907, 2003

呼気と気道炎症のパラメーター

Exhaled markers of airway inflammation

和歌山県立医科大学第三内科

やまがた としゆき いちのせ まさかず
山縣 俊之, 一ノ瀬 正和

Key words : Airway inflammation, Exhaled gases, Exhaled breath condensate, Non-invasive markers

Abstract

呼気ガスや呼気凝縮液はほとんど侵襲なく繰り返し施行が可能な検査法で、炎症性気道・肺疾患の病態や治療効果を評価しうる有用な方法である。呼気ガス中の一酸化窒素、一酸化炭素は気管支喘息で増加し、また慢性閉塞性肺疾患との関連も示されている。一方、呼気凝縮液においても、活性酸素・窒素関連物質、種々の脂質メディエーター、サイトカインなどが測定され、気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患の病態との関連が報告されている。こういった新しいパラメーターの臨床応用が今後の課題である。

はじめに

気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) といった炎症性気道・肺疾患の病態の把握や評価に切除肺、胸腔鏡下生検、気管支鏡下生検、気管支肺胞洗浄などの検査が大きな役割を果たしてきた。最近ではこういった侵襲の大き

い検査に代わり、誘発喀痰を用いた低侵襲性の検討が病態把握に大きな位置を占めている。一方、呼気ガスや呼気凝縮液を用いた分析はさらに侵襲性が低く、簡便に反復して気道炎症の病態を評価することができる検査法である。本稿ではこういった呼気ガスや呼気凝縮液を用いた気道炎症の評価について概説する。

1. 呼気ガス

呼気ガス中の一酸化窒素 (NO) や一酸化炭素 (CO), エタンなどは気道の炎症や酸化ストレスを反映する指標として有用である。表1に気管支喘息, COPDにおけるこれらのマーカーの変化を示す¹⁾。

気管支喘息では気道の慢性炎症による各種炎症性サイトカインにより、誘導型NO合成酵素 (iNOS) の発現が増強し、結果として呼気中NO濃度は健常人に比べ有意に増加する。また呼気中NO濃度は気管支喘息における気流制限や気道過敏性の程度、喀痰中の好酸球数、重症度とよく相関し、ステロイド治

表1 気管支喘息, COPDにおける呼気ガス中マーカー

| | 気管支喘息 | | COPD | |
|------------|-------|------|------|-----|
| | 安定期 | 増悪期 | 安定期 | 増悪期 |
| 一酸化窒素 (NO) | ↑↑↑ | ↑↑↑↑ | ↔ | ↑ |
| 一酸化炭素 (CO) | ↑ | ↑↑ | ↑ | ↑↑ |
| エタン | ↑↑ | ? | ↑↑ | ? |

(文献1より引用)

療により減少する²⁾。一方COPDでは気道上皮などにおけるiNOS発現は増強しているが、呼気中NO濃度は上昇を示さない^{3, 4)}。

呼気中CO濃度は未治療の気管支喘息で高値を示し、ステロイド治療により低下するが、これは喀痰中の好酸球数の減少と関連している。一方COPDにおいても呼気中CO濃度の増加が報告されているが、タバコ煙中にはCOが多量に含まれており、喫煙者では呼気中CO濃度は高値を示すため、その評価には注意が必要である。

2. 呼気凝縮液

呼気凝縮液は通常の安静換気において、吸気時に加湿を受けて取り込まれた外気が呼気時に排出される際に、その水蒸気や霧状となった粒子を急速冷却することで液化して採取する方法である。患者に一方弁のついたチューブを通して15分程度安静換気を行ってもらうことで、1~3 mlの呼気凝縮液を採取することができる。最近ではディスプレイ型の採取道具が開発され、より簡便に施行することが可能となった。気管支喘息および喫煙者、COPDにおける主なバイオマ-

カーの変化について表2, 3に示す。

過酸化水素 (H₂O₂) は気管支喘息や喫煙者、COPDで増加する。気管支喘息では喀痰中の好酸球数や1秒量、ピークフロー値の低下、気道過敏性の亢進と⁵⁾、COPDでは喀痰中の好中球数や予測1秒量率との相関が報告されており⁶⁾、気道炎症の病態の把握に有用な可能性がある。

活性窒素や窒素関連化合物では、気管支喘息において、亜硝酸イオン (NO₂⁻)、硝酸イオン (NO₃⁻)、S-ニトロソチオール (RS-NOs) などの増加がみられる。COPDにおいてもNO₂⁻やRS-NOsの増加がみられるが、NO₃⁻については有意な増加は認められない。

脂質メディエーターではプロスタグランジン類やロイコトリエン類の測定が可能であり、気管支喘息ではLTC₄/D₄/E₄、LTB₄などの増加がみられ、重症例ではより顕著な増加が認められる。一方、COPDではLTB₄に加え、抗炎症性メディエーターであるPGE₂の増加がみられるが、LTC₄/D₄/E₄は明らかな増加を認めない。また、プロスタグランジン類似物質の8-イソプロスタンは酸化ストレスのマーカーとされるが、気管支喘息⁷⁾や喫煙者、COPD⁸⁾で増加がみられ、とくに気管支喘息