

第13回

日本咳嗽研究会 プログラム

日時：2011年11月5日(土) 15:00~19:10

場所：東京ステーションコンファレンス サピアタワー5階
東京都千代田区丸の内1-7-12 TEL: 03-6888-8070

参加費: 1000円

代表世話人: 藤村政樹

(金沢大学附属病院 呼吸器内科)

当番世話人: 亀井淳三

(星薬科大学 薬物治療学教室)

共催: 日本咳嗽研究会 / エーザイ株式会社

日本咳嗽研究会の歩み

第一回	1999.10.23	東京	経団連会館	藤村政樹 (金沢大学)
第二回	2000.10.7	大阪	ホテルグランヴィア大阪	新実彰男 (京都大学)
第三回	2001.10.6	名古屋	エーザイ東海サポートセンター	内藤健晴 (藤田保健衛生大学)
第四回	2002.10.5	東京	エーザイ別館	内田義之 (筑波大学)
第五回	2003.10.4	新潟	ホテル日航新潟	藤森勝也 (新潟県立加茂病院)
第六回	2004.10.9	札幌	アートホテルズ札幌	田中裕士 (札幌医科大学)
第七回	2005.10.8	秋田	さとみ温泉 コンベンションホール泰山	塩谷隆信 (秋田大学)
第八回	2006.10.14	神戸	新神戸オリエンタルホテル (前 神戸大学大学院 耳鼻咽喉・頭頸部外科、谷口耳鼻咽喉科)	石田春彦
第九回	2007.11.10	大阪	大阪国際会議場	東田有智 (近畿大学)
第十回	2008.11.1	金沢	金沢市アートホール	小川晴彦 (石川県済生会金沢病院)
第十一回	2009.11.14	名古屋	名古屋銀行協会	田口 修 (三重大学)
第十二回	2010.11.13	福岡	福岡ファッションビル	前山忠嗣 (福岡徳洲会病院)
第十三回	2011.11.5	東京	東京ステーションコンファレンス	亀井淳三 (星薬科大学)

プログラム

15:00～ 当番世話人あいさつ

〈一般演題〉

第1群 15:05～15:35 (発表5分、討論5分)

- 座長 兵庫県立加古川医療センター 耳鼻咽喉科 阪本浩一 先生
- 1 「TRPA1とTRPV1を介する咳反射と咳衝動における喫煙の影響」……………4
東北大学大学院医学系研究科 内部障害学分野 金崎雅史 先生
- 2 「咳反射及び咳衝動における加齢の影響の検討」……………6
東北大学大学院医学系研究科 内部障害学分野 桂 沛君 先生
- 3 「メサコリン気道収縮に対する防御反応と咳嗽反応の関係に関する検討」……………8
金沢大学附属病院 呼吸器内科 大倉徳幸 先生

第2群 15:35～16:15 (発表5分、討論5分)

- 座長 藤田保健衛生大学医学部 耳鼻咽喉科学教室 内藤健晴 先生
- 4 「新潟県の咳喘息の検討 —2006、2008、2010年の経年変化」……………10
新潟県立柿崎病院 藤森勝也 先生
- 5 「スギ・ヒノキ科花粉症飛散量と咽喉頭症状」……………12
藤田保健衛生大学医学部 耳鼻咽喉科学教室 村嶋智明 先生
- 6 「通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたモメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧用
ステロイド薬の効果と気道病態への影響」……………14
福井大学耳鼻咽喉科 山田武千代 先生
- 7 「咳嗽症状とインフルエンザ感染症との関連についての検討」……………16
医仁会武田総合病院 総合診療科 松原英俊 先生

〈休憩〉 16:15～16:30

第3群 16:30～17:00 (発表5分、討論5分)

- 座長 熊本大学大学院生命科学研究部 環境分子保健学分野 高濱和夫 先生
- 8 「肺におけるバニロイド受容体とニューロキニンAとの関係」……………18
城西国際大学薬学部薬理学講座 渡邊直人 先生
- 9 「咳嗽反射発現におけるNa⁺チャンネルの関与」……………20
星薬科大学薬物治療学教室 中西友樹 先生
- 10 「線毛運動異常マウスにみられる咳反射の検証」……………22
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 岩田敏之 先生

第4群 17:00~17:30 (発表5分、討論5分)

座長 富山市民病院 呼吸器内科 石浦嘉久 先生

11 「咳喘息におけるレスター咳問診票 (LCQ) の臨床的意義」24

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 金光禎寛 先生

12 「安定期COPD患者におけるCOPD Assessment test, 咳関連QOL,
胃食道逆流症状の関連」26

静岡県立総合病院呼吸器内科 小川喜子 先生

13 「胃食道逆流症による咳嗽:問診票による鑑別」28

半蔵門病院 アレルギー呼吸器内科 灰田美知子 先生

〈休憩〉 17:30~17:40

〈パネルディスカッション〉 17:40~19:10

司会 星薬科大学 薬物治療学教室 亀井淳三 先生

テーマ『咳の発症機序—基礎研究から臨床へ—』

パネリスト:

藤村政樹 先生 (金沢大学 呼吸器内科)30

新実彰男 先生 (京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学)32

亀井淳三 先生 (星薬科大学 薬物治療学教室)34

◆ 会終了後情報交換会を準備いたしております。

TRPA1とTRPV1を介する咳反射と咳衝動における喫煙の影響

金崎雅史¹⁾, 海老原孝枝²⁾, 桂沛君¹⁾, 柏崎尚大¹⁾, 伊藤久美子¹⁾, 上月正博¹⁾,
海老原寛¹⁾

東北大学大学院医学系研究科 内部障害学分野¹⁾

東北大学加齢医学研究所 老年医学分野²⁾

【背景】TRPV1及びTRPA1は同じ神経に共発現していることが報告されている。一方、タバコ曝露による気道の神経原性炎症がTRPV1阻害剤にて抑制されず、TRPA1阻害剤で抑制されることがわかっている。これまで、TRPV1やクエン酸による咳反射や咳衝動において喫煙が影響することが知られているが、TRPA1アゴニスト誘発性の咳においては不明である。

【方法】非喫煙男性15人と喫煙男性12人に対して咳反射閾値と咳衝動を測定した。咳反射閾値は咳が誘発された最小カプサイシン (TRPV1アゴニスト) 又はシンナムアルデヒド (TRPA1アゴニスト) 濃度 (C₂、C₅) と咳衝動を評価した。

【結果】喫煙者のカプサイシン咳反射閾値 (C₂:p < 0.03, C₅:p < 0.01) は非喫煙者に比べ有意に高かった。また喫煙者の咳衝動は非喫煙者に比べ有意に低かった(p < 0.05)。一方で、シンナムアルデヒド咳反射閾値は非喫煙者と喫煙者との間に有意差は無かった。咳衝動も同様に2群間に有意差は無かった。

【結論】喫煙はTRPV1アゴニスト誘発性の咳反射を低下させるが、TRPA1アゴニスト誘発性の咳反射においては同様な低下を引き起こさなかった。よって、咳反射における喫煙の影響は咳誘発物質に依存することが示唆された。

咳反射及び咳衝動における加齢の影響の検討

桂沛君¹⁾, 海老原孝枝²⁾, 金崎雅史¹⁾, 柏崎尚大¹⁾, 伊藤久美子¹⁾, 山崎都²⁾,
上月正博¹⁾, 海老原覚¹⁾

東北大学大学院医学系研究科 内部障害学分野¹⁾

東北大学加齢医学研究所 老年医学分野²⁾

【背景】咳衝動における加齢の影響はこれまで十分に明らかにされてこなかった。本研究において、咳反射感受性と咳衝動における加齢の影響を検討することを目的とする。

【方法】健常非喫煙若年の女性14人と高齢女性12人に対して、咳反射と咳衝動を測定した。咳反射は2回及び5回咳が誘発されたクエン酸濃度(C₂及びC₅)を測定し、咳衝動は吸入したクエン酸濃度に対するボルグスケール値により評価した。

【結果】咳反射閾値はC₂においてもC₅においても両群に有意差を認めなかった。一方、高齢女性群では咳衝動の勾配、C₂、C₅での咳衝動ボルグスケール値は有意に低下していた。しかし、咳衝動の閾値においては両者に有意差がなかった。

【結語】本研究により、高齢者において、咳反射の変化を伴わず、咳衝動が低下していたことを明らかにした。臨床的に、高齢者診療の場で、呼吸器感染症の初期症状を早期に把握するために、客観的に咳をモニタリングすることが重要と思われる。

メサコリン気道収縮に対する防御反応と咳嗽反応の関係に関する検討

大倉徳幸¹⁾, 藤村政樹¹⁾, 岡崎彰仁¹⁾, 片山伸幸¹⁾, 片岡 弘²⁾, 田中 諒²⁾,
金沢大学附属病院呼吸器内科¹⁾, 金沢大学医薬保健学域保健学類²⁾,

【目的】メサコリン吸入による気道収縮からの呼吸機能の回復および深吸気による気管支拡張効果と咳嗽反応の関連を検証した。

【方法】呼吸器症状のない健常若年成人11名を対象とした。気管支平滑筋トーンの変化を検出するための呼吸機能として、部分および全フローボリューム曲線を測定し、FEV1、MEF40、PEF40を指標とした。深吸気による気管支拡張効果を示す指標として、 $(MEF40-PEF40)/PEF40$ を算出し、DI indexとした。DI indexが大きい場合には深吸気による気管支拡張効果が大きいことを示す。吸入負荷は、初めに生理食塩水、その後メサコリン溶液を低濃度より順次PEF40が35%以上減少するまで2分間安静換気法により行った。PEF40が35%減少したメサコリン濃度をPC35-PEF40とした。PC35-PEF40の閾値濃度のメサコリン吸入中2分間および吸入後30分間に誘発された咳嗽数を30分間記録した。気道収縮からの呼吸機能の回復として、PC35-PEF40吸入30分後のPEF40およびFEV1の回復率を算出した。

【結果】誘発咳嗽数とPC35-PEF40濃度のメサコリン吸入後のDI index($r = 0.606$, $p = 0.047$)および誘発咳嗽数とPEF40の回復率($r = 0.705$, $p = 0.001$)にはそれぞれ有意な正の相関関係を認めた。咳嗽数とFEV1の回復率の間には有意な相関関係は認めなかった。また、PC35-PEF40濃度のメサコリン吸入後のDI indexとPEF40およびFEV1の回復率との間には有意な正の相関関係を認めた。($r = 0.915$, $p = 0.001$)

【結論】気管支平滑筋収縮に対する咳嗽反応は、気管支平滑筋収縮に対する呼吸機能の回復と深吸気による気管支拡張効果と関連している。つまり気管支平滑筋収縮に対する防御反応の強い人ほど咳嗽反応が強い。

新潟県の咳喘息の検討 —2006、2008、2010年の経年変化

藤森勝也¹⁾, 庄子 聡¹⁾, 木島朋子¹⁾, 各務 博²⁾, 高田俊範²⁾, 成田一衛²⁾,
長谷川隆志³⁾, 鈴木栄一³⁾

新潟県立柿崎病院¹⁾

新潟大学大学院医歯学総合研究科²⁾

新潟大学医科総合診療部³⁾

【背景】2006年の新潟県の調査では、喘息に占める咳喘息の頻度は5.4%、治療にもかかわらず起床時、寝る前に咳が出る症例はそれぞれ35%、25%であった。

【目的】2006年に引き続き、2008、2010年に喘息に占める咳喘息の頻度と実態を、アンケート調査した。

【対象と方法】2006、2008、2010年9月、10月の2ヶ月間の新潟県内の喘息患者を対象とした。特に専門医が配置されている大学、病院症例を検討した。年齢、性、罹病期間、喫煙歴、ここ2週間の喘息発作の頻度、ここ2週間の症状、日常生活への満足度を調査した。同時に担当医師が、総IgE値、「咳喘息である、咳喘息でない、不明」、治療内容等を記入した。

【結果】典型的喘息と比べて、咳喘息は調査年代によらず、女性に多く、罹病期間が短く、喫煙歴がない、起床時や寝る前に咳が出る、血清IgE値が低いことが特徴であった。経年変化では、頻度は、5.4%、7.6%、6.2%とほぼ横ばい、調査時2週間の発作(咳)がない症例が58%、68%、72%と増加し、吸入ステロイド薬処方が80%、91%、89%と増加した。しかし治療にもかかわらず、咳が出る症例がまだ28%あり、咳治療は難しく、さらなる介入が必要であると考えられた。

スギ・ヒノキ科花粉症飛散量と咽喉頭症状

村嶋智明 伊藤周史 三村英也 内藤健晴
藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科学教室

スギ・ヒノキ花粉症の咽喉頭症状についての研究は未だ不十分である。今回、我々はスギ・ヒノキ科花粉の大量飛散年(2005年)と少量飛散年(2010年)におけるスギ・ヒノキ科花粉症患者の咽喉頭症状について比較検討したので報告する。

スギ・ヒノキ科花粉の飛散期中に当科および当科の関連病院を受診したスギ・ヒノキ科花粉症患者、大量飛散年23名、少量飛散年13名を対象とした。オロパタジン塩酸塩を内服させ、治療開始の時期から初期治療群、飛散後治療群に分け、咽喉頭症状である咳嗽咽喉頭異常感、後鼻漏のそれぞれの症状について問診および花粉症日記を用いて記録し、そのスコアを集計し観察、検討した。

初期治療群において咽喉頭症状のうち咳嗽、咽喉頭異常感については大量飛散年の方が有意に症状が抑制された。花粉の飛散量に関わらず、いずれの咽喉頭症状の出現頻度も高いことが示唆された。大量飛散年において咳嗽、咽喉頭異常感、後鼻漏のそれぞれの症状について相関関係が認められた。一方で少量飛散年では相関関係は認められなかった。

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたモメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧用ステロイド薬の効果と気道病態への影響

山田 武千代, 山本英之, 窪 誠太, 坂下雅文, 意元義政, 扇 和弘
伊藤有美, 藤枝重治
福井大学耳鼻咽喉科

アレルギー性鼻炎や気管支喘息などは気道全体をアレルギー疾患の標的臓器として考えるべきであるとして、one airway one diseaseの概念が提唱されている。喘息のないアレルギー性鼻炎患者においても喉頭や下気道（口呼吸時の気道）に好酸球の浸潤を認めることも多く、喉頭アレルギーやアトピー咳嗽などの病態を合併している場合も想定される。通年性アレルギー性鼻炎患者の薬物療法の中でも新規の鼻噴霧用ステロイド薬は局所に微量で投与しても全身にほとんど吸収されず第二世代抗ヒスタミン薬より効果が高いことが確認されている。今回我々は、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたモメタゾンフランカルボン酸エステル鼻噴霧用ステロイド薬の無作為化クロスオーバー群間比較、2アームで実施し、その効果と口呼気中NO（気道の好酸球炎症の程度を反映）の影響を検討した。鼻症状スコアは2週後にプラセボ群で+2.82（ベースライン比較）、実薬群で-1.44（ $p < 0.0001$ ）、咳スコアはプラセボ群で+2.17（ベースライン比較）、実薬群で-0.55（ $p = 0.0597$ ）であった。口呼気中NOは全体で2週後にプラセボ群、実薬群ともに有意に減少したが、鼻症状スコアが比較的低い症例では2週後に実薬群のみが有意に減少した。

咳嗽症状とインフルエンザ感染症との関連についての検討

医仁会武田総合病院 総合診療科

松原英俊

【目的】インフルエンザは一般に急性上気道炎と混同されるが上気道症状に乏しい症例を少なからず経験する。今回咳嗽症状についてインフルエンザ特有の症状との時系列関係に着目してインフルエンザ感染症によって誘発されているかを検討した。

【方法】2010年11月1日から翌年3月31日の期間特定の医師の一般内科外来に受診しインフルエンザ症状を呈し迅速キットで陽性であった32例を解析対象とした。突然の全身倦怠感とそれに続く進行性の倦怠感、発症時点は不明なるも明らかに数時間程度の経過で倦怠感が進行性に悪化、高熱などが認められた時点インフルエンザ発症日とし、咳嗽の出現日との比較を行った。鎮咳剤の投薬があるか明らかな訴えがある場合咳嗽ありとした。

【結果】32例中咳嗽は75%に認めた。発症後48時間以内の28例全例に抗インフルエンザ薬が投与されていた。咳嗽の発症時期が特定できた13症例中2例は3週間以上の咳嗽が先行するアレルギー性鼻炎の合併を認めた。発症当日に咳嗽を認めた2例(15%)以外の11例は全て発症日より1日以上前から咳嗽があった。潜伏期間にあたる発症前1日以上3日以内の期間に咳嗽が出現した症例は7例(54%)だった。

【結論】多くの症例が潜伏期間である発症1～3日前に発現しており、咳嗽がインフルエンザ罹患によるものではなく、むしろあらかじめ存在していた上気道炎の症状であり、上気道に炎症が存在するため宿主はインフルエンザ易感染性になり感染が成立したと類推された。

肺におけるバニロイド受容体とニューロキニンAとの関係

渡邊直人, 松本健次郎, 田嶋公人, 堀江俊治
(城西国際大学薬学部薬理学講座)

【背景】我々は気道(気管・肺)におけるバニロイド受容体(TRPV1)の染色を試み、その分布状況やCGRPおよびsubstance P(SP)との二重染色によりそれらとの共存関係を報告してきた。

【目的】今回は、肺・気管支におけるTRPV1とneurokinin A(NK-A)との関係を免疫組織化学的に検討した。

【方法】5匹のモルモットより肺を摘出後固定し、凍結切片を作製した。ウサギ血清抗TRPV1抗体(1:4000)を用いTRPV1染色を行い、その後ウサギ血清抗NK-A抗体(1:8000)を用い二重染色を施行した。TRPV1はABC法(1:2)とFITC-tyramide(1:75)で、NK-AはTRITC(1:400)を用いて蛍光染色し、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。

【結果】肺血管の平滑筋層周囲および気管支・細気管支周辺に多くのTRPV1神経線維が分布し、肺胞にも認められた。肺・気管支におけるTRPV1神経線維は一部を除いてほとんどNK-Aと共存していた。

【考察】肺・気管支におけるTRPV1知覚神経はCGRPおよびSP同様NK-Aを含有しており、刺激により活性化され、それらニューロペプチドが放出され、気道や肺血管の平滑筋張力や血管透過性ないし肺血流の調整として重要な生理機能を果たしていることが考えられる。

咳嗽反射発現におけるNa⁺チャネルの関与

中西友樹, 藤平智子, 朝戸めぐみ, 池田弘子, 亀井淳三
星薬科大学 薬物治療学教室

【目的】 メキシレチンなどのNa⁺チャネル阻害作用を持つ局所麻酔薬が咳嗽反射を抑制することが知られているが、咳嗽反射発現におけるNa⁺チャネルの関与についての詳細は不明である。本研究ではNa⁺チャネルの開口薬あるいは選択的阻害薬を用いて、咳嗽反射発現におけるNa⁺チャネルの関与を検討した。

【結果】 Na⁺チャネル開口薬であるフェンバレートをマウスに吸入させたところ、濃度依存的かつ有意な咳嗽数の増加が認められた。このフェンバレート誘発咳嗽数は、テトロドトキシシン (TTX) により有意な抑制が認められたものの、フェンバレートの溶媒を吸入した際の咳嗽数と比べ、依然として有意に増加していた。しかし、クエン酸の吸入により誘発された咳嗽数はTTXによりクエン酸の溶媒であるsalineを吸入した際の咳嗽数と同程度にまで抑制された。一方、TTX抵抗性 (TTX-R) Na⁺チャネルを主に阻害するアンブロキソールはフェンバレート誘発咳嗽数を用量依存的かつ有意に抑制した。TTX感受性 (TTX-S) Na⁺チャネルを選択的に開口するベラトリジンの吸入によっても、濃度依存的かつ有意な咳嗽数の増加が認められ、この咳嗽は、TTXにより有意に抑制された。

【結論】 本研究の結果から、咳嗽反射の発現にはTTX-RならびにTTX-S Na⁺チャネルの両者が関与していることが明らかとなった。

線毛運動異常マウスにみられる咳反射の検証

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学¹⁾

浜松医科大学 解剖学講座 細胞生物学分野²⁾

星薬科大学 薬物治療学教室³⁾

岩田敏之¹⁾, 伊藤功朗¹⁾, 新実彰男¹⁾, 池上浩司²⁾, 丸毛 聡¹⁾, 田辺直也¹⁾,
中治仁志¹⁾, 松本久子¹⁾, 小熊 毅¹⁾, 井上英樹¹⁾, 田尻智子¹⁾, 長崎忠雄¹⁾,
金光禎寛¹⁾, 亀井淳三³⁾, 瀬藤光利²⁾, 三嶋理晃¹⁾

【背景・目的】通常、咳嗽の動物モデルでは、カプサイシンやクエン酸の吸入や、気道への機械的刺激で咳嗽を誘発する。これまでに無刺激で咳嗽を生じる動物モデルの報告はない。線毛運動異常を認める遺伝子操作マウス(*Tll1*-KO)に咳嗽様反射が観察されたため、その反射を解析し病態を調べることにした。

【方法と結果】無刺激、無拘束下にプレチスモグラフを用いてKOマウスを観測し、吸呼気の流れ変化から咳嗽、くしゃみ、expiration reflexの3つに分類した。健常人の咳嗽、くしゃみや、モルモット及びマウスのカプサイシン咳嗽モデル、OVA感作くしゃみモデルと比較をしたところKOマウスの反射の分類は健常人、モルモット、マウスのモデルと合致した。KOマウスの下気道に炎症所見はなかったが、上気道には鼻副鼻腔炎、後鼻漏が生じていた。またカプサイシンに対する咳感受性の亢進を認めた。一般的鎮咳薬のリン酸コデイン、RAR選択的抑制薬のモグイスティンにて咳嗽は抑制されたが、TRPV1アンタゴニストのカプサゼピンでは抑制されなかった。後鼻漏が咳の原因であることを示すため、経鼻的に人工的后鼻漏としてポリビニルアルコール溶液を野生型マウスに投与したところ、咳嗽を誘発した。

【結論】線毛運動異常マウスにRARを介する持続的かつ自発的に生じる咳嗽を認めた。後鼻漏による初の慢性咳嗽モデルとして使用できる可能性が示唆された。

咳喘息におけるレスター咳問診票 (LCQ) の臨床的意義

金光禎寛 新実彰男 松本久子 伊藤功朗 小熊毅 井上英樹 田尻智子 岩田敏之
長崎忠雄 三嶋理晃
京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

【目的】LCQは身体面(Ph)、精神面(Ps)、社会面(S)に関する質問を含んだ咳に関するQOLの問診票であり、喘息患者において咳の頻度と相関することが知られているが、咳喘息との相関については明らかにされていない。我々は咳喘息患者におけるLCQ日本語版の臨床的意義を検討した。

【方法】2009年7月から2011年6月に当科で147名が咳喘息と診断された。現喫煙者と10pack-years以上の過去喫煙者を除いた121名のうち、LCQが施行できた109名(女性78名)を対象とし、呼吸機能、呼気NO濃度、気道過敏性、IOS、末梢血・喀痰中好酸球比率、血清総IgE値、特異的IgE、GERD問診票 (FSSG, QUEST) とLCQとの相関をSpearmanの順位相関係数を用いて検定した。

【結果】LCQPh、Ps、Sの平均はそれぞれ 4.62 ± 1.11 、 4.02 ± 1.35 、 4.07 ± 1.58 で、3領域の合計 (T) の平均は 12.7 ± 3.70 だった。総IgE値はLCQPh、Ps、Sのすべてと負の相関を示し ($r = -0.27, -0.21, -0.21$; $p = 0.008, 0.03, 0.04$)、Tとも負の相関を示した ($r = -0.25$; $p = 0.01$)。また、FSSGはPhと負の相関を示した ($r = -0.21, p = 0.03$)。

【結語】LCQは咳喘息においてGERD症状や総IgE値と関連して低値になることが示唆された。

安定期COPD患者におけるCOPD Assessment test, 咳関連QOL, 胃食道逆流症状の関連

小川喜子¹⁾, 美甘真史¹⁾, 櫻井章吾¹⁾, 宍戸雄一郎¹⁾, 秋田剛史¹⁾, 森田悟¹⁾,
朝田和博¹⁾, 藤井雅人¹⁾, 白井敏博¹⁾, 須田隆文²⁾, 千田金吾²⁾
静岡県立総合病院呼吸器内科¹⁾, 浜松医科大学附属病院呼吸器内科²⁾

【背景と目的】慢性の咳はCOPDの最初の症状であることが多いといわれ、間欠的または持続性、乾性または湿性などさまざまであるが、咳関連QOLについては十分検討されていない。一方、胃食道逆流症 (GERD) はCOPDに合併することが少なくなく、COPD患者の咳嗽の原因が疾患自体かGERDによるものかの見極めは重要である。今回、安定期COPD患者における健康状態、咳関連QOL, GERD症状の関連について検討を加えた。

【対象と方法】対象は当院呼吸器内科に通院中の安定期COPD患者112例 (男性101例, 女性11例, 年齢中央値:73 (60-86) 歳)。受診時にCOPD Assessment Test (CAT:0-40点, 低値は良好), Leicester Cough Questionnaire (LCQ:3-21点, 高値は良好), Fスケール問診票 (0-48点, 8点以上をGERDと判定) を実施し, 患者背景, 各種検査との関連について検討した。

【結果】CATはmean 11.6 (0-32), LCQ total scoreはmean 18.92, < 21は68例 (60.7%), 各domainのmeanはphysical 6.23, psychological 6.25, social 6.44, Fスケールはmean 5.14 (0-34), ≥ 8 は25例 (22.3%) であった。CATはLCQ total scoreと有意な負の相関 ($r=-0.604$), LCQ total scoreはFスケールと有意な弱い負の相関 ($r=-0.379$), CATとFスケールは有意な正の相関 ($r=0.552$)を示した。

【考察】安定期COPD患者において, 健康状態, 咳関連QOLおよびGERD症状は相互に関連する。

胃食道逆流症による咳嗽：問診票による鑑別

灰田美知子¹⁾⁵⁾， 小柳久美子¹⁾， 高松富佐子¹⁾⁵⁾， 橋口明彦³⁾⁵⁾， 小川勝利³⁾⁵⁾，
鎌田 智³⁾⁵⁾， 黒木宏隆⁴⁾⁵⁾
半蔵門病院アレルギー呼吸器内科¹⁾， BML²⁾， アミカライフサイエンス³⁾，
バンビ-薬局一番町店⁴⁾， 環境汚染等から呼吸器患者を守る会（通称）エパレク⁵⁾

【目的】生活習慣の欧米化に伴い胃食道逆流症(GERD)による咳は増加傾向にあり他の慢性乾性咳嗽との鑑別は重要である。今回、FSSG (Frequency Scale for the Symptoms of GERD、草野 元康監修)、レスター咳問診票、GERD生活歴問診票について症例数を増やして検討した。

【方法】咳嗽で来院した117名、平均43.7歳（男37名；女性80名）に 各問診票の記入を依頼した。FSSGのF値と他の問診票の各項目との相関、上位と下位30例の平均値の差で有意差の有無を調べた。

【結果】平均F値は10.9(酸逆流症状5.87;運動機能以上5.05)であった。F値と高い相関を示した項目はレスター問診票にはなかったが上位と下位の比較では「咳で胸が痛くなる」「声がかすれる」が有意だった。GERD生活歴問診票では「胸に重い感じ」「ゲップが出る」「食後にムカムカする」などで有意に相関があり上位と下位の比較でも上記2項目は有意であった。「胃の調子が悪い」「胸や喉が詰まった感じ」「体重が多い」「睡眠中に咳で目が醒める」「ベルトや下着できつくしめる」「朝の歯磨きの時にむかむかする」「仕事の事を考えながら食事をする」などの項目も有意であった。

【結論】GERDによる咳は慢性咳嗽で来院する患者の多くに存在する可能性があり、その特徴を捉えて診断を疑う事は重要である。

咳嗽発症機序up to date病的咳嗽の末梢機序

藤村政樹

金沢大学呼吸器内科

慢性咳嗽の主要な原因疾患には、咳喘息、アトピー咳嗽、副鼻腔気管支症候群、胃食道逆流症がある。それぞれの咳嗽発症機序が解明されつつある。気道における咳嗽刺激に対する知覚神経終末には、気道表層に存在する咳受容体と気道壁深層に存在する気管支平滑筋内に存在する知覚神経終末の二つが想定される。気道表層の咳受容体がA δ 線維かC線維かは明らかではないが、咳受容体は気道内異物を感知して喀出するための生体防御機構として重要である。アトピー咳嗽では気道の好酸球性炎症によって、胃食道逆流症では詳細不明は機序によって咳受容体感受性が亢進して咳嗽が発生する。気道壁深部の気管支平滑筋内の知覚神経はA δ 線維が想定されるが、気管支平滑筋収縮はこの神経終末を刺激して咳嗽を発生させる。咳喘息では気管支平滑筋収縮に対する知覚神経の反応性が亢進しており、わずかな収縮によって咳嗽が発生する。一方気管支喘息では本反応は減弱しており、強い気管支収縮によってのみ咳嗽が発生する。副鼻腔気管支症候群の咳嗽は、気道の過剰な分泌物が正常な感受性の咳受容体を機械的に刺激して咳嗽を発生する。

気道の病理学的変化と咳および咳受容体感受性亢進

新実彰男

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学

慢性咳嗽は、好酸球性炎症を伴う咳喘息などの疾患群と、非喘息性慢性咳嗽（NAC）に大別される。前者では気道好酸球数と重症度の相関などから好酸球の病態への関与が示唆され、後者でも好中球、肥満細胞などの増加が知られる。

喘息における気道リモデリング（AR：基底膜肥厚、杯細胞増生、気道平滑筋（ASM）増生、気道壁肥厚など）は炎症の持続に伴って生じ重症難治化に関わると理解されてきた。我々は咳喘息のみならずNACでも種々のAR所見を認めること、咳感受性亢進（後者の病態的特徴）と一部のAR所見との相関から、ARの咳への関与を示唆してきた。

喘息では強度の気道収縮が気道上皮に機械的ストレスをもたらす。In vitroで上皮細胞への圧ストレスによりTGF- β などAR惹起性の液性因子の産生が亢進すること、軽症喘息例でメサコリンによる反復気道収縮後の粘膜生検でTGF- β の発現増強、基底膜肥厚などが生じることから（NEJM 2011）、機械的刺激によるAR惹起が示唆される。

我々は、モルモットのクエン酸曝露による咳反復惹起による咳感受性亢進と末梢気道のASM増加を明らかにし、咳の機械的刺激がARを惹起、逆にARにより咳感受性が亢進、の可能性を示した。ASM増加と咳の関連付けは容易でないが、NAC患者の粘膜生検ASMで奇しくも1) 量の増加、2) TGF- β 発現増強、3) TRPV1発現増強、のエビデンスがあり、何らかの関与が示唆される。咳→AR惹起→咳感受性亢進→咳→AR・・・との悪循環も想定され、特に難治例の病態に関わる可能性がある。

咳嗽発症機序 up to date

亀井淳三

星薬科大学薬物治療学教室

慢性咳嗽に関する関心が高まっているにもかかわらず、その咳嗽反射亢進機構が十分に解明されていないのが現状である。現在までに想定されている咳のメカニズムは多種多様で複雑であり、気道における咳の刺激情報を受容するものとしてTRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) やTRPA1 (ankyrin transmembrane protein 1: ANKTM1) が注目されており、咳受容体の興奮性調節に関与するチャネルとしてASICs (acid sensing ion channels) や電位依存性Na⁺チャネルの関与が想定されている。また、慢性咳嗽、特に咳受容体の感受性が亢進した病態においてはTRPV1を介したC線維の活性化が咳嗽反射亢進に重要である。気道炎症時の咳嗽反射亢進に関するC線維の活性亢進にはCOX2によるプロスタグランジンの産生亢進、NOを介した内因性TRPV1作動薬であるアナンダミドの取り込み促進を介したタキキニンの遊離増大が関与している。さらに、ブラジキニンB2受容体を介してTRPV1の感受性を亢進させるとともに、TRPV1を直接刺激して咳嗽を誘発させる可能性が示唆されている。一方、電位依存性Na⁺チャネル、TRPA1およびASICsはTRPV1とは関係なくC線維の活性を亢進させている可能性がある。

末梢における咳嗽発現に関与する受容体の感受性亢進機序をさらに検討することにより、慢性咳嗽の病因を明らかにできるものと期待している。

●販売開始年

2010 処方せん医薬品:注意—医師等の処方せんにより使用すること
末梢性神経障害性疼痛治療剤

リリカ カプセル
® 25mg・75mg・150mg
プレガバリン カプセル PREGABALIN CAPSULE

製造販売:ファイザー株式会社/販売提携:エーザイ株式会社

2008 生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品^注
ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤
ヒュミラ® 皮下注40mg
シリンジ0.8mL

<皮下注射用アダリマブ(遺伝子組換え)製剤> HUMIRA

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

製造販売(輸入)元:アボットジャパン株式会社/販売元:エーザイ株式会社

2007 劇薬・処方せん医薬品:注意—医師等の処方せんにより使用すること
骨粗鬆症治療剤/骨ペーজেット病治療剤
日本薬局方 リセドロン酸ナトリウム錠

アクトネル® 錠17.5mg

体外診断用医薬品
低カルボキシ化オステオカルシキセット
血清中低カルボキシ化オステオカルシン(ucOC)測定用医薬品

ピコルミ ucOC

<電気化学発光免疫測定法>

2002 劇薬・処方せん医薬品:注意—医師等の処方せんにより使用すること
骨粗鬆症治療剤
日本薬局方 リセドロン酸ナトリウム錠

アクトネル® 錠2.5mg

1999 経皮吸収型鎮痛消炎剤
フェルビナクテープ70mg「EMEC」

<フェルビナク貼付剤>

1995 骨粗鬆症治療用ビタミンK₂剤
グラケ®カプセル 15mg

<メナテレンオン製剤>

1994 劇薬・処方せん医薬品:注意—医師等の処方せんにより使用すること
組織活性型鎮痛・抗炎症剤
インフリー-S®カプセル 200mg

<インドメタシン フェルニシル製剤>

**エーザイ販売の主な
運動器疾患に
対する
治療薬・診断薬**

薬価基準収載

検体検査実施料収載



Bone and Joint Decade
運動器の10年 2010-2020

1984 末梢性神経障害治療剤
メチコバル® 錠250 μ g
細粒0.1%

<メコバラミン製剤>

処方せん医薬品:注意—医師等の処方せんにより使用すること

末梢性神経障害治療剤

メチコバル® 注射液500 μ g

<メコバラミン製剤>

1983 処方せん医薬品:注意—医師等の処方せんにより使用すること
筋緊張改善剤

ミオナール® 錠50mg
顆粒10%

<エヘリンソン塩酸塩製剤>

1981 末梢性神経障害治療剤
メチコバル® 錠500 μ g

<メコバラミン製剤>

●効能・効果、用法・用量及び警告、
禁忌、原則禁忌を含む使用上の
注意等については添付文書で
ご参照ください。

Eisai エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

商品情報お問い合わせ先:

お客様ホットライン

☎ 0120-419-497 9~18時(土、日、祝日9~17時)



エーザイグループの主な 呼吸器・耳鼻咽喉科領域製品

エルメッド エーザイ製品 薬価基準収載

ロイコトリエン受容体拮抗剤
— 気管支喘息・アレルギー性鼻炎治療剤 —

プラナルカスト 錠112.5/225「EK」

<プラナルカスト水和物錠>

ロイコトリエン受容体拮抗剤
— 気管支喘息治療剤 —

プラナルカストDS10%「EK」

<プラナルカスト水和物ドライシロップ>

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること
経皮吸収型・気管支拡張剤

ツロブテロール テブ0.5/1/2「EMEC」

<ツロブテロール貼付剤>

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること
マクロライド系抗生物質製剤

日本薬局方 クラリスロマイシン錠

クラリスロマイシン 錠200mg「EMEC」
錠50mg小児用「EMEC」

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること
マクロライド系抗生物質製剤

クラリスロマイシンDS10%小児用「EMEC」

<クラリスロマイシンドライシロップ>

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること
経口用セフェム系抗生物質製剤

日本薬局方 セフトレピボキシル細粒

セフトレピボキシル 小児用細粒10%「EMEC」



エーザイ株式会社
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
<http://www.eisai.co.jp>

商品情報お問い合わせ先

エーザイ株式会社 お客様ホットライン
☎0120-419-497 9～18時(土、日、祝日 9～17時)

エルメッド エーザイ株式会社 商品情報センター
☎0120-223-698 (受付時間 9～17時/平日)

三光純薬株式会社 商品情報係
☎03-3863-3271

● 効能・効果、用法・用量及び禁忌、原則禁忌を含む
使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

エーザイ製品 薬価基準収載

アレルギー性疾患治療剤

アゼブチン 錠0.5mg
錠1mg

<アゼラスチン塩酸塩製剤>

日本薬局方 アゼラスチン塩酸塩顆粒

アゼブチン 顆粒0.2%

劇薬 (テオロン錠200mg・顆粒50%)

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

テオフィリン徐放製剤

テオロング 錠50mg
錠100mg
錠200mg
顆粒50%

三光純薬製品 検体検査実施料収載

体外診断用医薬品

シアル化糖鎖抗原KL-6キット

血清中シアル化糖鎖抗原KL-6測定用医薬品

ピコルミ KL-6

<電気化学発光免疫測定法>

CV1004M03

サピアタワーへのアクセス

東京ステーションコンファレンス サピアタワー5階
東京都千代田区丸の内一丁目7番12号 サピアタワー4階~6階(4階受付)



交通機関のご案内

- JR東京駅 新幹線専用改札口(日本橋)より徒歩1分。
- 東京メトロ東西線大手町駅より徒歩1分。
- JR成田空港駅より成田エクスプレスで約60分。
- 羽田空港第2ビル駅より東京モノレールで30分。



©Tezuka Productions

製造販売元
エーザイ株式会社
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
<http://www Eisai.co.jp>
商品情報お問い合わせ先: エーザイ株式会社 お客様ホットライン
☎0120-419-497 9~18時(土、日、祝日9~17時)

処方せん医薬品
注意—医師等の処方せんにより使用すること
プロトンポンプ阻害剤 [薬価基準収載]
パリエット® 錠10mg
錠20mg
〈ラベプラゾールナトリウム製剤〉 www.pariet.jp

● 効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意については、添付文書をご参照ください [PRT0903-53C]