

第14回

# 日本咳嗽研究会 プログラム

日時：2012年11月10日(土)  
15:00~19:30

場所：三井ガーデンホテル熊本  
B1F ガーデンホール  
熊本県熊本市中央区紺屋今町1-20  
TEL:096-352-1131

参加費：1000円

代表世話人： 藤村政樹 (国立病院機構七尾病院)

当番世話人： 高濱和夫 (熊本大学大学院生命科学研究部 環境分子保健学分野)

共催：日本咳嗽研究会 / エーザイ株式会社

熊本城  
熊本県提供



# 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)
第十四回	2012.11.10	熊本	三井ガーデンホテル熊本	高濱和夫 (熊本大学)

# プログラム

15:00～ 当番世話人あいさつ

## 〈一般演題〉

第1群 15:05～15:45 (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

- 1 「発熱を伴わない咳嗽患者のクラミジア感染症罹患率の検討」……………4  
東京アレルギー・呼吸器疾患研究所 渡邊直人 先生
- 2 「季節性インフルエンザ感染患者におけるウイルスコロニー量と咳反射感受性との関係」……………6  
東北大学大学院医学系研究科 内部障害学分野 柏崎尚大 先生
- 3 「アンケート調査を用いた上気道炎症状とインフルエンザ感染症との関連についての検討」……………8  
医仁会武田総合病院 総合診療科 松原英俊 先生
- 4 「花粉症患者における咽喉頭症状におけるブランルカスト水和物の有用性」……………10  
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

第2群 15:45～16:15 (発表5分、討論5分)

座長 国立病院機構七尾病院 内科 藤村政樹 先生

- 5 「抗原誘発好酸球性気道炎症に伴うカプサイシン咳感受性亢進に対するピルフェニドンの ……12  
影響」  
金沢大学附属病院 呼吸器内科 岡崎彰仁 先生
- 6 「安定期気管支喘息患者のカプサイシン咳感受性に対するprostaglandin E1誘導体経口 ……14  
投与の影響」  
富山市立富山市民病院 呼吸器内科 石浦嘉久 先生
- 7 「ブデソニド/ホルモテロール配合剤で導入療法を行った咳喘息患者の検討」……………16  
済生会横浜市南部病院 呼吸器内科 宮沢直幹 先生

〈休憩〉 16:15～16:25 (10分間)

第3群 16:25～16:55 (発表5分、討論5分)

座長 大阪市立大学大学院医学研究科 呼吸器病態制御内科学 平田一人 先生

- 8 「間質性肺疾患における咳関連QOL、胃食道逆流症状の関連」……………18  
静岡県立総合病院 呼吸器内科 美甘真史 先生
- 9 「気管支喘息における逆流性食道炎の実態調査」……………20  
半蔵門病院 アレルギー呼吸器内科 灰田美知子 先生
- 10 「喘息性咳嗽における胃食道逆流症状と咳嗽誘発因子との関係」……………22  
京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 長崎忠雄 先生

第4群 16:55~17:25 (発表5分、討論5分)

座長 東京アレルギー・呼吸器疾患研究所 渡邊直人 先生

- 11 「Induction of airway remodeling by repeated citric acid exposure in guinea-pig cough model」……………24

Department of Respiratory Medicine, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai, China Shilei Cui 先生

- 12 「咳感受性亢進における気道のNMDA受容体の関与」……………26

星薬科大学 薬物治療学教室 中西友樹 先生

- 13 「血液凝固因子 F-XIa のモルモット咳反射に対する強力な鎮咳活性」……………28

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

第5群 17:25~18:05 (発表5分、討論5分)

座長 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 新実彰男 先生

- 14 「FENOによる成人気管支喘息診断スクリーニングの精度についてのメタ解析」……………30

近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科 佐野博幸 先生

- 15 「呼吸モダリティーによる痛覚感受性制御の検討」……………32

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

- 16 「実地医家における吸入気管支拡張薬の反応性を用いた遷延性・慢性咳嗽の鑑別」……………34

札幌せき・ぜんそく・アレルギーセンター 田中裕士 先生

- 17 「咳嗽患者における血液検査での感染症の病原や病勢、アトピー素因の検査陽性率」……………36

板橋中央総合病院 呼吸器科 高尾 匡 先生

〈休憩〉 18:05~18:20 (15分間)

〈特別講演〉 18:20~19:30

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

- 『小児の咳嗽の病態と呼吸生理』……………38

東海大学医学部専門診療学系 小児科学

教授 望月博之 先生

◆ 会終了後情報交換会を準備いたしております。

## 発熱を伴わない咳嗽患者のクラミジア感染症罹患率の検討

渡邊直人、牧野荘平

東京アレルギー・呼吸器疾患研究所

【背景】咳嗽が主訴の非定型感染症には、マイコプラズマ、百日咳、結核、非結核性抗酸菌症などが鑑別となるが、クラミジアもその1つと考えられる。

【目的】今回我々は、発熱を伴わない咳嗽を主訴として受診した患者におけるクラミジア感染率を調査した。またクラミジア肺炎例を提示し報告する。

【対象】H.23年7月-H.24年7月の1年弱の期間に発熱を伴わない咳嗽を主訴として受診した患者で、クラミジアニューモニエIgAとIgGを測定した36名(平均年齢50歳、男性11名、女性25名)。

【方法】クラミジアニューモニエIgAが陽性であった患者の割合を検討した。

【結果】クラミジアニューモニエIgA陽性患者は19名(53%)で、単独感染が16名で、混合感染としてマイコプラズマが2名、百日咳が1名認められた。6名をクラミジア肺炎と診断した。クラミジアニューモニエIgA陰性、クラミジアニューモニエIgG陽性の感染の既往を示す患者が9名(25%)存在した。

【考察】非定型感染症を疑った場合、クラミジアが関与する割合は意外に多く、マイコプラズマ、百日咳感染症同様、クラミジア感染症も念頭に入れる必要があると考えられる。



## 季節性インフルエンザ感染患者におけるウイルスコロニー量と咳反射感受性との関係

柏崎尚大<sup>1)</sup>、海老原覚<sup>1)</sup>、桂 沛君<sup>1)</sup>、城谷寿樹<sup>2)</sup>、上月正博<sup>1)</sup>、西村秀一<sup>3)</sup>

東北大学大学院医学系研究科 内部障害学分野<sup>1)</sup>

自衛隊仙台病院<sup>2)</sup>

国立病院機構仙台医療センター ウイルスセンター<sup>3)</sup>

### 【背景】

咳はインフルエンザの伝搬に重要な役割を担っている。しかし、これまでインフルエンザ感染後の咳の出やすさとウイルスの排出の程度との関連を調べた研究はない。そこで、インフルエンザ患者の咳反射とその際のウイルス排出を、定量的に解析した。

### 【方法】

2012年1月から3月に自衛隊仙台病院に入院したインフルエンザ患者50名(平均年齢 $25.3 \pm 5.5$ 歳、男性44名、女性6名、A型11名、B型39名)を対象に咳反射感受性の測定と排出ウイルスの定量を試みた。前者はクエン酸による咳反射閾値( $C_2$ 、 $C_5$ )及び咳衝動誘発のクエン酸濃度( $C_u$ )を指標とし、後者は、呼気・咽頭ぬぐい・口腔ゆすぎ・誘発咳から、real time RT-PCRとプラークアッセイで行った。

### 【結果】

インフルエンザ患者の咳反射感受性は発症1日目をピークに時間経過と共に低下した。入院時と退院時の咳反射感受性は $C_2$ 、 $C_5$ 、 $C_u$ において有意差を認めた。ウイルス排出量については、現在実験室において確定させている段階である。

### 【結論】

本研究により、インフルエンザ発症後の咳反射・衝動の経時変化が示された。今後、この方面の研究は感染制御上重要な知見をもたらすものと思われる。





## アンケート調査を用いた上気道炎症状とインフルエンザ感染症との関連についての検討

松原英俊

医仁会武田総合病院

【目的】病歴からの検討で咳嗽の54%がインフルエンザの潜伏期間である発症1～3日前に発現していた事を前本学会で報告した。2011年～2012年シーズンにおいて外来にインフルエンザ様症状で受診した患者に対しアンケート調査を行い、より詳細な上気道炎症状とインフルエンザ感染症との時系列関連について検討した。

【方法】平成24年1月21日から4月30日の期間特定医師の一般内科外来に受診しアンケートに署名にて研究協力を承諾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36例を解析対象とした。何らかのチェックが入るはずの21項目の回答率が80%以上である記載内容の信頼性の高い29例のうち1例は扁桃炎を合併し残り28例について解析した。突然の全身倦怠感とその後増悪が認められたり、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したり、高熱が認められた時点をインフルエンザ発症日時として記載していただいた。インフルエンザ発症日時と関節痛、筋肉痛、咳、鼻汁、咽喉頭痛の症状の出現日時との時間差(それぞれを①②③④⑤とする)について検討した。28例中1例はインフルエンザ発症日時について記載がないため最終的に27例(男性17、女性10、平均38.2歳(16～72歳)、A型15、B型12)について解析を行った。

【結果】各症状のインフルエンザ発症との時間差の症例数(発現率),平均,分散はそれぞれ①10(37%)  $-0.05 \pm 0.13$ 日,②3(11%)  $0.00 \pm 0.00$ 日③26(93%) $-2.89 \pm 7.42$ 日,④18(67%) $-1.13 \pm 2.27$ 日⑤13(48%) $-0.87 \pm 2.14$ 日であった。明らかな発症前の症状と考えられる-1日以前と以後では①で0例,10例,③で9例,17例と $\chi^2$ 乗検定で有意( $P < 0.05$ )に2群間の症状発現時期に差を認めた。

【考察】関節、筋肉症状はインフルエンザ発症と同時に発現していることが、咳嗽症状は発症より1日以前より35%出現しておりウイルスによる直接症状ではない可能性が示唆された。



## 花粉症患者における咽喉頭症状におけるプラナルカスト水和物の有用性

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

### 【背景および目的】

2011年のスギ・ヒノキ花粉飛散シーズンにおける花粉症患者を対象に鼻の3大症状(くしゃみ、鼻漏、鼻閉)、後鼻漏、咽喉頭異常感、嗅覚障害およびQOLについてロイコトリエン拮抗薬(プラナルカスト水和物)の初期治療の有効性について検討を行った。また、後鼻漏と咳嗽の関係について検討した。

### 【対象】

藤田保健衛生大学病院および関連病院を受診したスギ・ヒノキ科花粉症患者24例とし、2011年の名古屋市におけるスギ・ヒノキ科花粉の飛散状況により初期治療群17名、飛散後治療群7名の2群に分けた。

### 【方法】

対象患者にロイコトリエン拮抗薬であるプラナルカスト水和物1カプセルを1回2カプセル、1日2回経口投与し、それぞれの症状、項目の評価および比較検討を行った。

### 【結果】

鼻の3大症状のうち鼻閉、後鼻漏感および嗅覚障害においては初期治療群が有意にその重症度を抑制した。後鼻漏の有無と咳嗽の性質において、後鼻漏の有無と咳嗽の性質は必ずしも関連性がないことが示唆された。また、QOLにおいても初期治療群で有意にその改善を認めた。



## 抗原誘発好酸球性気道炎症に伴うカプサイシン咳感受性亢進に対するピルフェニドンの影響

岡崎彰仁<sup>1)</sup>、大倉徳幸<sup>1)</sup>、片山伸幸<sup>1)</sup>、笠原寿郎<sup>1)</sup>、藤村政樹<sup>2)</sup>

金沢大学附属病院呼吸器内科<sup>1)</sup>

国立病院機構七尾病院<sup>2)</sup>

【背景】特発性肺線維症 (IPF) に対する抗線維化薬ピルフェニドン(PFD)の投与は、肺活量低下を抑制し無増悪生存期間を延長する。IPF患者では健常人と比較してカプサイシン咳感受性亢進が認められていることが報告されている (Benjamin, AJRCCM 2003)。またPFDがIPF患者における咳嗽に有効であったという報告が散見される。

【目的】抗原曝露による好酸球性気道炎症に伴うカプサイシン咳感受性亢進に対するPFDの影響についてモルモットを用いて検討した。

【方法】卵白アルブミン (OA) で能動感作したモルモットに抗原吸入曝露を行い、PFD高用量 (300mg/kg)、PFD低用量 (30mg/kg)、溶媒を12時間ごとに計3回腹腔内投与した。吸入曝露48時間後にカプサイシン咳感受性を測定し、気管支肺胞洗浄(BAL)を行った。

【結果】PFDは抗原曝露によるカプサイシン咳感受性の亢進を有意に抑制した(高用量 vs. 溶媒:P=0.022)。PFDはBALF中の総細胞数・細胞分画に影響を与えなかったが、BALF中のPGE2、Substance P、およびLTB4の増加を用量依存的に有意に抑制した。

【結論】PFDは好酸球性気道炎症に伴うPGE2と Substance P の増加の抑制を介して咳感受性亢進を抑制する。



## 安定期気管支喘息患者のカプサイシン咳感受性に対する prostaglandin E1 誘導体経口投与の影響

石浦嘉久<sup>1)</sup>、藤村政樹<sup>3)</sup>、山本宏樹<sup>1)</sup>、芝靖貴<sup>1)</sup>、大倉徳幸<sup>2)</sup>、笠原寿郎<sup>2)</sup>

富山市立富山市民病院呼吸器内科<sup>1)</sup>

金沢大学附属病院呼吸器内科<sup>2)</sup>

独立行政法人国立病院機構七尾病院<sup>3)</sup>

【目的】 咳嗽は主要な呼吸器症状の1つであるが、その発生機序の詳細は明らかではない。経口Prostaglandin E1 誘導体は気管支喘息患者の気道過敏性を改善する事が知られているが、咳感受性に対する作用は不明である。このため、カプサイシン咳感受性に対する prostaglandin E1 誘導体経口投与の影響について検討した。

【対象と方法】 安定期気管支喘息患者21名 (49-81歳；平均 72.2歳) を対象とした。既報の方法によりカプサイシン咳閾値を測定した後に、prostaglandin E1 analogueであるlimaprost 30  $\mu$ g/日または対照薬を2週間 cross-over法で投与した。

【結果】 limaprost 投与により気管支喘息患者の呼吸機能は有意に変化せず、カプサイシン咳閾値も有意に変化しなかった。

【考察】 気管支喘息患者の気道において、prostaglandin E1は咳受容体感受性に関与しないことが示唆された。





## ブデソニド/ホルモテロール配合剤で導入療法を行った咳喘息患者の検討

宮沢直幹<sup>1)</sup>、堀田信之<sup>1)</sup>、小嶋亮太<sup>1)</sup>、大森尚子<sup>1)</sup>、金子 猛<sup>2)</sup>、石ヶ坪良明<sup>2)</sup>

済生会横浜市南部病院呼吸器内科<sup>1)</sup>

横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学<sup>2)</sup>

**【目的】**咳喘息の治療は気管支拡張薬を用いた診断的治療後、咳嗽を軽快せしめる導入療法と維持療法に分かれる。治療には吸入ステロイド薬が第一選択であるが、近年、吸入ステロイド/長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬配合剤が導入療法として用いられることが多い。ブデソニド/ホルモテロール配合剤 (BFC) で導入療法を行った咳喘息患者の早期治療効果とその後の治療経過を検討した。

**【方法】**3週間以上続く咳嗽を主訴に受診し、咳喘息と診断した患者にBFC 2吸入×2回/日で導入療法を開始し、4週間経過観察を行った。咳症状の評価には修正Borg Scaleを用い、初回吸入3分後、15分後、30分後、14日後、28日後に評価を行った。

**【結果】**2010年9月より2011年12月までに咳喘息と診断し研究に同意が得られた患者は6名 (男/女 2/4, 41.3±14.5[SD]歳)であった。BFC 2吸入によりBorg Scaleは吸入前1.8±0.8から吸入30分後には0.4±0.5に有意に低下した ( $p<0.05$ )。28日後のBorg Scaleは全例で0であった。その後4名に維持療法を行ったが1名は6か月後に自己中断、1名は自己中断の後に再増悪、2名は吸入ステロイドで維持療法中であった。

**【結語】**BFCは咳喘息においても吸入後短時間に効果が得られ、導入療法に有用な薬剤であった。また、約半数の患者には維持療法が必要であると考えられた。



## 間質性肺疾患における咳関連QOL、胃食道逆流症状の関連

美甘真史<sup>1)</sup>、野口理絵<sup>1)</sup>、望月栄佑<sup>1)</sup>、櫻井章吾<sup>1)</sup>、穴戸雄一郎<sup>1)</sup>、秋田剛史<sup>1)</sup>、森田 悟<sup>1)</sup>  
朝田和博<sup>1)</sup>、藤井雅人<sup>1)</sup>、白井敏博<sup>1)</sup>、須田隆文<sup>2)</sup>、千田金吾<sup>2)</sup>  
静岡県立総合病院呼吸器内科<sup>1)</sup>  
浜松医科大学第二内科<sup>2)</sup>

【背景と目的】間質性肺疾患において慢性咳嗽はよくみられる症状であるが、咳関連QOLについては十分に検討されていない。一方、胃食道逆流症 (GERD) は間質性肺疾患に合併することが少なくなく、GERDの治療が予後を改善する可能性も指摘されている。今回、間質性肺疾患患者における咳関連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間質性肺疾患患者56例 (男性31例、女性25例、年齢中央値:71 (34-86) 歳)。受診時に、Leicester Cough Questionnaire (LCQ) 日本語版 (訳者:新実彰男先生、小川晴彦先生)、Fスケール問診票 (8点以上をGERDと判定) を実施し、またHRCTから気腫化、線維化の程度を視覚的にスコア化し、患者背景、各種検査との関連について検討した。

【結果】IPFが21例、その他の特発性間質性肺炎が15例、二次性が20例であった。LCQ total scoreはmean 17.93、 $< 21$ は50例 (87.7%)、Fスケールはmean 3.55 (0-31)、 $\geq 8$ は9例 (15.8%) であった。LCQ total scoreはFスケールと有意な弱い負の相関 ( $r=-0.265$ )、BMIと負の相関 ( $r=-0.329$ )、線維化スコアと負の相関 ( $r=-0.399$ ) を認めた。

【考察】間質性肺疾患患者において、GERD、肺の線維化が咳嗽に関与していることが示唆された。



## 気管支喘息における逆流性食道炎の実態調査

灰田美知子<sup>1)5)</sup>、小柳久美子<sup>1)</sup>、橋口明彦<sup>2)5)</sup>、小川勝利<sup>3)5)</sup>、鎌田 智<sup>3)5)</sup>、黒木宏隆<sup>4)5)</sup>  
半蔵門病院アレルギー呼吸器内科<sup>1)</sup>、BML<sup>2)</sup>、アミカライフサイエンス<sup>3)</sup>、  
バンビ-薬局一番町店<sup>4)</sup>、環境汚染等から呼吸器患者を守る会(通称)エパレク<sup>5)</sup>

**【目的】**GERD(Gastro-esophageal reflux disorder)は咳嗽による増悪もあり呼吸器疾患との合併に留意する必要がある。今回、内科外来の患者にFSSG(Frequency Scale for the Symptoms of GERD)を配付し実態調査を行った。

**【方法】**内科患者384例を対象とした。男性143、女性 241;平均年齢52.3歳、65歳以上:113;65歳未満:264人であった。喘息合併症例は253名(65.9%)、男性93名、女性160名、平均年齢50.6歳であった。年齢不明(N=4)を除き249名中65歳以上66名(26.5%);65歳未満183名(73.5%);喘息非合併症例は131名(34.1%)男性50名、女性81名、平均年齢:55.6歳であり、128名中65歳以上:47名(36.7%);65歳未満81名(63.3%)であった。喘息患者は年齢が有意に低かったが(p=0.0071)性別には有意差はなかった。

**【結果】**F値8以上の症例(N=111)28.9%の平均年齢は46.9歳(N=107)、8以下は71.1%(N=273)年齢 54.4歳(N=270)(P=0.0001)であり、また男性4.74(N=143)、女性6.89(N=241)であり女性が有意に高かった(P=0.0007)。喘息合併例は6.6(N=253)、非合併例5.1(N=131)であり喘息合併例で有意に高かった(P=0.0179)。またF値8点以上(N=111)の喘息合併例はN=82、非喘息例はN=29であり、喘息患者の比率は73.9%と高く、非重症例と重症例を比較すると前者は4.6(N=26)に対し、後者14.2(N=5)であり重症例で有意にF値が高い事が分かった(P=0.0003)。

**【結論】**喘息患者はF値で高値を示し、GERDの合併に対し考慮が必要と考える。



## 喘息性咳嗽における胃食道逆流症状と咳嗽誘発因子との関係

長崎忠雄<sup>1)</sup>、松本久子<sup>1)</sup>、金光禎寛<sup>1)</sup>、伊藤功朗<sup>1)</sup>、小熊 毅<sup>1)</sup>、岩田敏之<sup>1)</sup>、田尻智子<sup>1)</sup>  
出原裕美<sup>1)</sup>、新実彰男<sup>1)2)</sup>、三嶋理晃<sup>1)</sup>  
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学<sup>1)</sup>  
名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学<sup>2)</sup>

**【背景と目的】**遷延性・慢性咳嗽例において胃食道逆流症状 (GER) は、咳嗽誘発因子の数や咳感受性と関連することを以前報告した(Matsumoto et al. Allergol Int 2012)。今回は喘息性咳嗽例におけるGERと咳嗽誘発因子の項目との関係を明らかにする。

**【方法】**①治療前の咳喘息患者(n=83)におけるGERと咳嗽誘発因子との関連を横断的に検討した。②喘息性咳嗽患者(n=23)において、咳嗽誘発因子、GER問診票 (FSSG、QUEST) レスター咳問診票 (LCQ) との関係を吸入ステロイド治療 (ICS) (平均4.6週) 前後で縦断的に検討した。

**【結果】**①治療前の咳喘息患者で、冷氣・喉頭違和感・過労ストレス・胸やけ・臥位を咳嗽誘発因子とした例は、しなかった例に比べ有意にGER問診点数が高かった。②ICS前後の縦断解析にて胸やけ・臥位を誘発因子とする頻度は、GER問診点数と連動して変化した。ICS治療前後でLCQ点数は改善したが、冷氣・喉頭違和感・過労ストレス・胸やけ・臥位を誘発因子とする頻度、GER問診点数は、改善しなかった。

**【結語】**喘息性咳嗽例で胸やけ・臥位を咳嗽誘発因子に挙げる例では、GERの併存が示唆される。ICS治療によりLCQ点数は改善するが、胸やけ・臥位などによる咳嗽誘発が遷延する場合は、GERに対する積極的介入も必要となる可能性が示唆される。





## Induction of airway remodeling by repeated citric acid exposure in guinea-pig cough model

Shilei Cui<sup>1)</sup>, Isao Ito<sup>2)</sup>, Hitoshi Nakaji<sup>3)</sup>, Toshiyuki Iwata<sup>2)</sup>, Hisako Matsumoto<sup>2)</sup>, Tsuyoshi Oguma<sup>2)</sup>, Tomoko Tajiri<sup>2)</sup>, Tadao Nagasaki<sup>2)</sup>, Yoshihori Kanemitsu<sup>2)</sup>, Hiromi Izuhara<sup>2)</sup>, Michiaki Mishima<sup>2)</sup>, Naoto Watanabe<sup>4)</sup>, Akio Niimi<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Respiratory Medicine, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai, China

<sup>2)</sup> Department of Respiratory Medicine, Kyoto University

<sup>3)</sup> Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

<sup>4)</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University

<sup>5)</sup> Dept of Medical Oncology and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

**BACKGROUND:** Airway remodeling is a prominent feature in chronic cough. We previously studied 22days-model of citric acid induced cough model of guinea pigs. There we found that repeated cough itself induced increase of airway smooth muscle area in the peripheral airways, associated with increased number of cough. However, pathological changes of airways produced by mechanical stress with cough itself in more prolonged cough models are still unknown.

**OBJECTIVE:** To study pathological changes in the airways in prolonged cough models of guinea pigs.

**METHODS:** Guinea pigs were assigned to treatment with citric acid inhalation (CA), or citric acid inhalation with codeine pretreated (COD), or saline solution inhalation (SA). Intervention period is up to 6weeks (22 days or 43 days). All animals were challenged with 0.5 M citric acid on the first day and the last day of exposure. Terbutaline was administered in inhalation to prevent bronchoconstriction prior to citric acid induction and to SA group. Codeine was delivered to inhibit cough prior to citric acid induction in COD group. Animals were repeatedly challenged with citric acid or saline solution 3 times weekly. Number of cough was counted. 72hr after the last exposure, lung specimens were obtained for pathological analysis.

**RESULTS:** Number of coughs in CA group increased in both 22 days and 43 days of exposure compared with SA and COD group. Basement membrane thickness in trachea (Tra-BM) increased in CA group after 43 days of exposure compared with COD and SA group. The thickness of Tra-BM correlated with cough numbers when all 3 groups of 43 days-exposure were analyzed together. There was no remarkable difference of Tra-BM among 3 groups with 22 days of intervention. Area of airway smooth muscles (ASM index) in small airways increased in CA group after both 22 days and 43 days of exposure compared with SA group. ASM index in small airways increased significantly in CA group after 22 days exposure compared with COD group, but there was no significant difference between the two groups after 43days of exposure. ASM index in small airways correlated with cough numbers when all 3 groups of 22-days exposure or 43 days-exposure were analyzed together.

**CONCLUSIONS:** We confirmed that ASM index increased by citric acid exposure for 22 days and firstly showed that thickness of Tra-BM increased by prolonged exposure for 43 days. Repeated cough may lead to airway remodeling, which was associated with increased number of cough. The mechanical stress evoked in airway may contribute to a vicious cycle of cough persistence by inducing airway remodeling.



## 咳感受性亢進における気道のNMDA受容体の関与

中西友樹、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】NMDA受容体拮抗薬のメマンチンがクエン酸誘発咳嗽を抑制し、その鎮咳効果に延髄弧束核を含むC線維を介した咳反射経路の抑制が関与していることが示唆されている。しかし、咳嗽反射発現における気道のNMDA受容体の関与については不明である。そこで本研究では、気道におけるNMDA受容体の咳感受性の調節機構を明らかにする目的で、NMDA吸入によるカプサイシンおよびクエン酸誘発咳嗽に対する影響をマウスを用いて検討した。また、lipopolysaccharide (LPS) 誘発気道炎症モデルマウスの咳感受性亢進に対するNMDA受容体の関与についても検討を加えた。

【結果】NMDA (0.1 および0.3 mM) を吸入しても、それ単独ではマウスの咳嗽数に対して有意な変化を及ぼさなかった。NMDA (0.1 mM) の事前吸入によりカプサイシン誘発咳嗽数の有意な増加が認められた。しかし、クエン酸誘発咳嗽数の増加は認められなかった。一方、高濃度のNMDA (0.3 mM) を事前吸入したところ、クエン酸誘発咳嗽数の有意な増加が認められた。また、NMDA (0.3 mM) を事前吸入することによるクエン酸誘発咳嗽数の増加は、C線維を脱感作したマウスにおいては認められなかった。LPS気道炎症モデルマウスにおいて増加したクエン酸誘発咳嗽数はNMDA受容体拮抗薬のifenprodilの腹腔内および脳室内投与によりともに有意に減少したが、その抑制は腹腔内投与においてより強力であった。

【結論】気道炎症時などのC線維を介した咳感受性の亢進に、気道におけるNMDA受容体が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。



## 血液凝固因子 F-XIa のモルモット咳反射に対する強力な鎮咳活性

高濱和夫<sup>1)</sup>、野口哲郎<sup>1)</sup>、亀井慎太郎<sup>2)</sup>、伊東祐之<sup>3)</sup>、赤池紀生<sup>3)</sup>

熊本大学大学院・生命科学研究部・環境分子保健学分野<sup>1)</sup>

(財)化学及血清療法研究所<sup>2)</sup>

熊本保健科学大学<sup>3)</sup>

**【背景・目的】**最近、我々は、ヒト血漿分画の薬理活性の探索研究に関する、熊本保健科学大(赤池教授ら)ならびに化学及血清療法研究所(亀井博士ら)との協同研究において、ヒト血漿分画の精製過程で得られたある血漿分画に非常に強力な鎮咳活性があることを発見し、その活性の本体は、血液凝固因子F-XIaであると同定した。そこで本研究ではF-XIaの鎮咳活性のプロファイルおよび有効性をさらに追究するために、モルモットを用いて、クエン酸およびカプサイシン誘発咳嗽に対する作用の検討を行った。さらに、F-XIaの鎮咳作用の作用点解明の一端としてモルモット上喉頭神経による咳嗽に対する作用を調べた。

**【結果】**1) 正常モルモットにおいてF-XIaは0.1Mクエン酸誘発咳嗽を8ng/kg i.v.という極微量で有意に抑制した。

2) 正常モルモットにおいてF-XIa (40, 400 ng/kg i.v.) は $10^{-6}$ Mカプサイシン誘発の咳嗽を用量依存的に有意に抑制した。

3) リン酸コデイン(1mg/kg i.v.)は、モルモット上喉頭神経刺激による咳嗽を有意に抑制したが、F-XIa(16 ng/kg i.v.)はこれを抑制しなかった。

**【考察】**F-XIaが極めて微量でクエン酸及びカプサイシン誘発咳嗽を有意に抑制したことから、F-XIaが非常に強力な鎮咳活性を持つことが示唆された。また上喉頭神経を介した咳嗽をF-XIaが抑制しなかったことより、F-XIaの作用点は咳中枢や咳反射の遠心性経路にはないことが示唆された。



## FENOによる成人気管支喘息診断スクリーニングの精度についてのメタ解析

佐野博幸<sup>1)</sup>、富田桂公<sup>2)</sup>、佐野安希子<sup>1)</sup>、岩永賢司<sup>1)</sup>、東田有智<sup>1)</sup>

近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科<sup>1)</sup>

国立病院機構米子医療センター<sup>2)</sup>

**【目的】**呼気中一酸化窒素(FENO)は、非侵襲的炎症性バイオマーカーとして注目されているが、成人喘息のスクリーニングとFENOの関係は明確ではない。本研究の目的は、メタ解析を用いた成人喘息スクリーニングのためのFENOの精度を推定することである。

**【方法】**本メタ解析に関連する研究データは1996年12月から2011年12月までPubMed、EMBASEおよびISI Webを検索して取得した。

**【結果】**喘息とFENOに関する230の論文から、喘息の確定診断に気道可逆性または過敏性検査がなされ、FENOによる喘息診断の感度、特異度が明らかにされた19件の論文の3293人が本研究の選択基準を満たした。これらのプールされたデータからのFENOによる喘息の診断感度は、0.71(95%信頼区間[CI]:0.67-0.76)、特異度0.79(95%CI:0.75-0.82)であったが、ChocranのQ統計量から求める異質性(heterogeneity)は $I^2 = 0.83$ と極めて高く、不均一な母集団であることが示された。FENOのカットオフ値を45ppbにしたサブ解析では、高い正の尤度比(6.30)と低い異質性( $I^2 = 0.18$ )が得られた。

**【結論】**FENO測定は、他の診断ツールなしに喘息を診断するには十分に正確ではないが、カットオフ値を45ppbにすればスクリーニングツールとして有用である。





## 呼吸モダリティーによる痛覚感受性制御の検討

桂 沛君<sup>1)</sup>、海老原孝枝<sup>2)</sup>、金崎雅史<sup>1)</sup>、柏崎尚大<sup>1)</sup>、伊藤久美子<sup>1)</sup>、上月正博<sup>1)</sup>、海老原覚<sup>1)</sup>  
東北大学大学院医学系研究科 内部障害学分野<sup>1)</sup>  
東北大学加齢医学研究所 加齢老年医学分野<sup>2)</sup>

【背景】咳嗽、呼吸困難と痛みの三つの症状の関係は明らかにされてこなかった。本研究において、痛覚感受性に対する咳衝動 (Urge-to-Cough: 咳をしたい感覚) と呼吸困難の影響を検討した。

【方法】健常非喫煙者48人に対して咳衝動、呼吸困難感と痛覚感受性を測定した。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。呼吸困難感は吸気抵抗負荷時に修正ボルグスケール値より評価した。痛覚感受性は温痛覚計を用い、クエン酸吸入時と吸気抵抗負荷時に、痛みの閾値と耐容能を評価した。

【結果】咳衝動の増加に伴い、痛覚閾値が有意に増加し、耐容能も増加する傾向が示された。呼吸困難感の増加に従って、痛覚閾値が有意に上昇し、耐容能も上がる傾向が示された。咳衝動の増加に対する痛覚閾値の変化と呼吸困難に対する痛覚閾値の変化との間に有意な相関関係が認められた。

【考察】健常人において咳衝動又は呼吸困難によって痛覚感受性が制御されたことを明らかにした。咳は最も頻度の高い臨床症状の一つであり、それに伴う呼吸感覚及び呼吸困難と痛みの相互作用を理解することが実臨床の場での主要症状から診断へ至る過程での重要な知見となると考えられる。



## 実地医家における吸入気管支拡張薬の反応性を用いた遷延性・慢性咳嗽の鑑別

田中裕士、竹谷 功

NPO法人札幌せき・ぜんそく・アレルギーセンター

【目的】吸入気管支拡張薬の反応性を用い、咳喘息（CVA）及びアレルギー性鼻炎に伴う咳嗽（AR）を鑑別する方法の確立。

【対象】本年2～7月に遷延性・慢性咳嗽で来院した初診成人患者115名(平均44歳；AR 35名、AR+CVA 58名、CVA 22名)および同時期に来院した気管支喘息患者（BA）57名（平均42歳；BA 28名、BA+AR 29名）を対象とし、最終診断は治療反応性を考慮し4週間後におこなった。

【方法】初診日に、レントゲンで異常陰影のないことを確認し、気道可逆性をサルブタノール吸入前および30分後の変化を、強制オッシレーション法（モストグラフ）から得られた呼吸抵抗R5, R10, R15, R20, R25, R30, R35、リアクタンスおよびスパイロメトリー（FEV1）で比較検討した。

【結果】FEV1の変化量（変化率）はBA 417ml (25.1%)、BA+AR 537ml (26.8%)、AR 88.5ml (3.9%)、CVA 158ml (7.4%) およびCVA+AR 166ml (8.6%) であった。R5の変化率は、BA 24.4%、BA+AR 27.6%、AR 7.6%、CVA 25.6%およびCVA+AR 29.5%であり、ARのみで有意な低値を示した。R5-R20およびリアクタンスでは5群間に有意差は見られなかった。呼吸抵抗はBAおよびCVAではR5の変化率が最も大きかったがARではR35の変化率が大きかった。

【考察】吸入気管支拡張薬の反応性をFEV1変化量、変化率およびR5の変化率から推測し、CVAとARを鑑別出来る可能性が示唆され、今後症例数を増やして検討することが必要と思われた。



## 咳嗽患者における血液検査での感染症の病原や病勢, アトピー素因の検査陽性率

高尾 匡、金森幸一郎、鈴木藍子、大成裕亮、森山明博、榎本 優、伊藝博士、四竈 純、埴平孝夫  
板橋中央総合病院 呼吸器科

【目的】咳嗽患者における血液検査での感染症の病原や病勢、アトピー素因などの検査陽性率を明らかにする。

【方法】2011年4月1日～2012年3月31日に咳嗽で当院外来を受診され、Mycoplasma pneumoniae IgM抗体、Chlamydomphila pneumoniae IgM抗体、百日咳凝集素価を同時に測定した393例で、その陽性率を、また、白血球増多、好中球比率、好酸球比率、CRP値、IgE値について、急性、遷延性、慢性咳嗽、既存疾患に伴う咳嗽にわけて、retrospectiveに検討する。

【結果】症例数:全体／急性／遷延性／慢性咳嗽／既存疾患に伴う咳嗽:392／141／115／62／74、年齢(平均±SD):45±18／38±16／44±16／49±17／58±18.性別(男性数 | 女性数):171 | 221／50 | 91／56 | 59／33 | 29／32 | 42.Mycoplasma IgM抗体陽性率(%):21.4／29.1／21.7／16.1／10.8. Chlamydomphila pneumoniae IgM抗体高値(ID≥1.6)(%):18.9／23.4／22.6／8.6／13.5,百日咳凝集素価高値(≥1280X)率(%):7.1／5.7／8.7／6.5／8.1,CRP≥0.5mg/dl(測定385例での%):20.5／21.9／12.2／16.4／34.7,WBC≥10000/μL(測定388例での%):5.9／10.4／12.2／16.4／34.7,好中球比率≥70%(測定353例での%):22.9／27.7／15.0／13.3／35.8,好酸球比率≥70%(測定353例):8.2／4.2／10.3／10.0／11.9,IgE>170 IU/ml(測定329例):29.2／22.0／30.4／32.2／37.3.急性、遷延性、慢性咳嗽の3群で統計学的に検討したところ、急性、遷延性、慢性の順に年齢が高くなり、男性に慢性咳嗽が多く、女性で急性咳嗽が多かった。クラミジア抗体高値は慢性咳嗽に少なく、マイコプラズマ抗体陽性は急性に多かった。好中球比率≥70%のみが急性で多く、白血球数、CRP、好酸球比率、IgEでは3群間で差がなかった。

【結論】急性、遷延性、慢性咳嗽で、感染症の病原および病勢の検査、アトピー素因の検査の陽性率をそれぞれ明示し、統計学的に解析を行ったので報告する。



## 小児の咳嗽の呼吸生理学とマネジメント

東海大学医学部専門診療学系小児科学

望月博之

小児の日常診療において、咳嗽を主訴として受診する児は数多くその原因は多岐に及ぶ。急性疾患では気道感染症の頻度は高く、マイコプラズマや百日咳では遷延性の咳嗽がみられる場合も少なくない。長期に及ぶ咳嗽では、喘息、耳鼻科疾患、胃食道逆流症など、原因疾患を特定できる症例のほか、原因疾患を特定できない症例も多数みられる。未就学児を持つ母親を対象にした呼吸器症状についての全国規模の調査によれば、1年間の呼吸器症状の出現率は乾性咳嗽で73.7%、湿性咳嗽で64.3%と高率である。さらに、咳嗽が悪化する時間帯は、乾性咳嗽、湿性咳嗽とも、寝入り後から起きたてまでの夜間から早朝が中心であった。これらのことから、咳嗽性疾患の診断、治療にあたり、まず、その呼吸生理学的な解析と客観的な評価法の確立が必要と思われた。さらに、持続する咳嗽を示す小児の多くは低年齢であることから、その評価法は簡便、かつ非侵襲的であることが望まれる。我々は平成21年度から、環境再生保全機構の委託業務として、乳幼児期の喘息を含む呼吸器疾患に対する咳嗽の頻度や性状の客観的な評価法の確立を進めてきた。今回はこれらの検討をもとに、小児の咳嗽の客観的な評価法から伺える咳嗽の呼吸生理学と、小児の咳嗽性疾患の診断、治療について述べる予定である。







# 三井ガーデンホテル熊本

熊本県熊本市中央区紺屋今町1-20 TEL:096-352-1131

## 交通機関のご案内

### ● 飛行機

熊本空港よりリムジンバス  
で約50分→交通センター  
下車、徒歩5分

### ● 電車

JR熊本駅より車で5分

### ● 市電

JR熊本駅より市電(健軍行)  
辛島町下車、徒歩3分

### ● バス

JR熊本駅より(交通センタ  
ー行き)に乗車。交通センタ  
ーもしくは辛島町下車、徒  
歩5分

### ● 車

熊本I.C.より車で30  
益城熊本空港I.C.より車で  
30分



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](http://www.pariet.jp)

製造販売元 **Eisai** エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

製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  
フリーダイヤル 0120-419-497 9～18時(土、日、祝日 9～17時)

● 効能・効果、用法・用量及び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。

PRT1206C02