

臨床アレルギーの基本セミナー  
令和3年3月31日

15分でわかる！

# アレルギー疾患における咳嗽・喀痰(成人)

～非アレルギー疾患との鑑別も含め～

東京慈恵会医科大学附属病院  
(東京都アレルギー疾患医療拠点病院)

呼吸器内科 沼田尊功

# 本日の内容

- 1, 急性咳嗽と遷延性/慢性咳嗽について
- 2, 長引く咳の診断と治療
- 3, 痰の特徴から見た診断と治療
- 4, 喘息症状としての咳・痰

## 主な参考資料



2018年 アレルギー学会



2019年 呼吸器学会

# 症状持続期間による咳嗽の分類

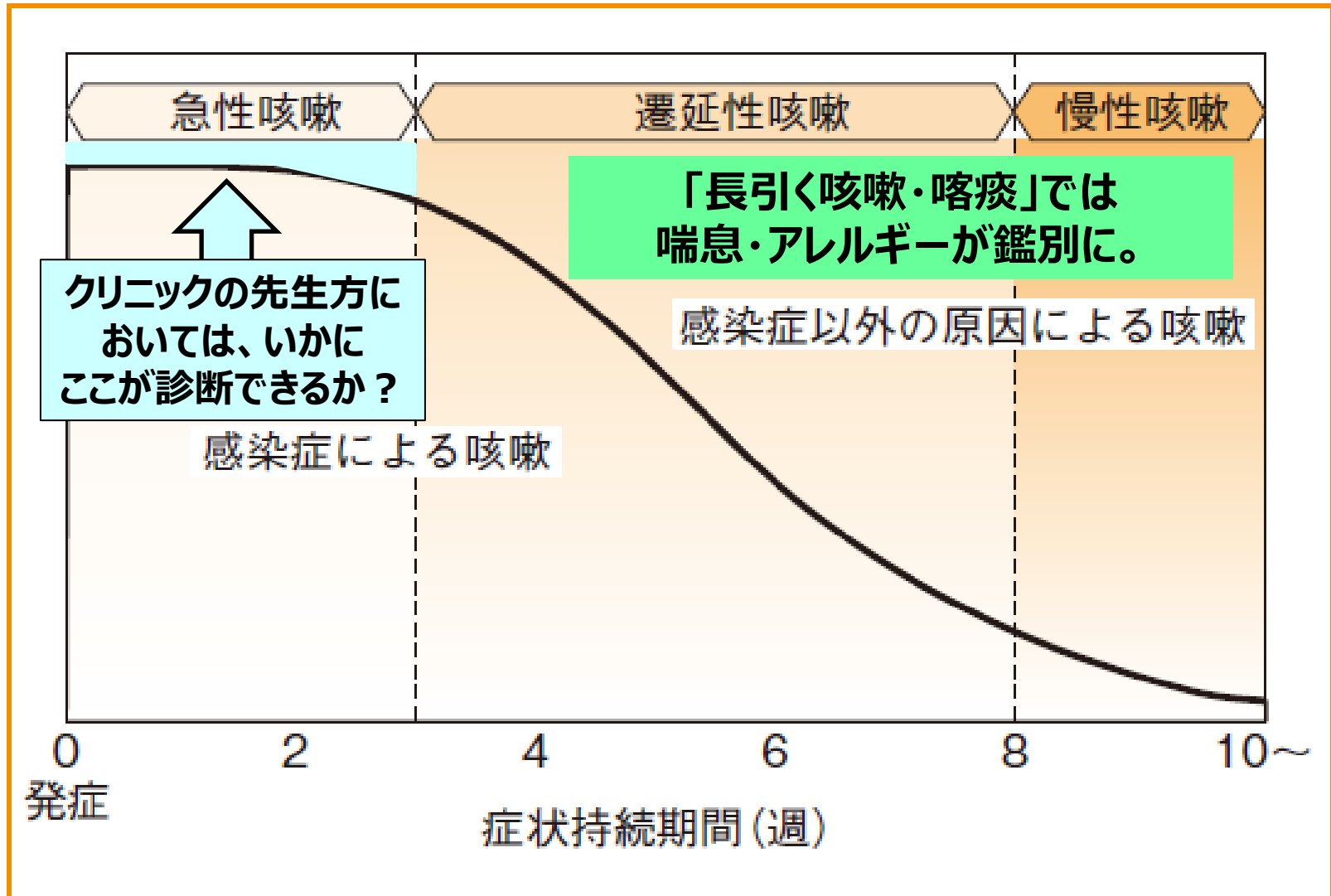
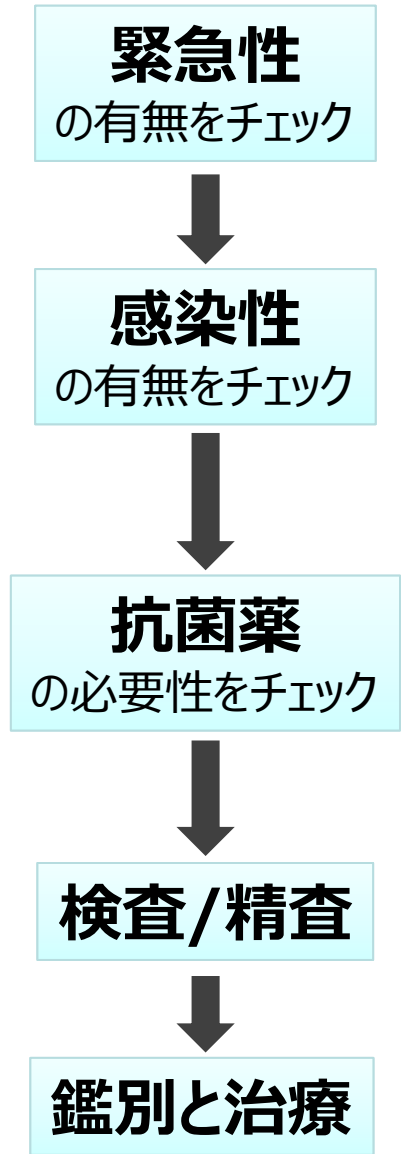
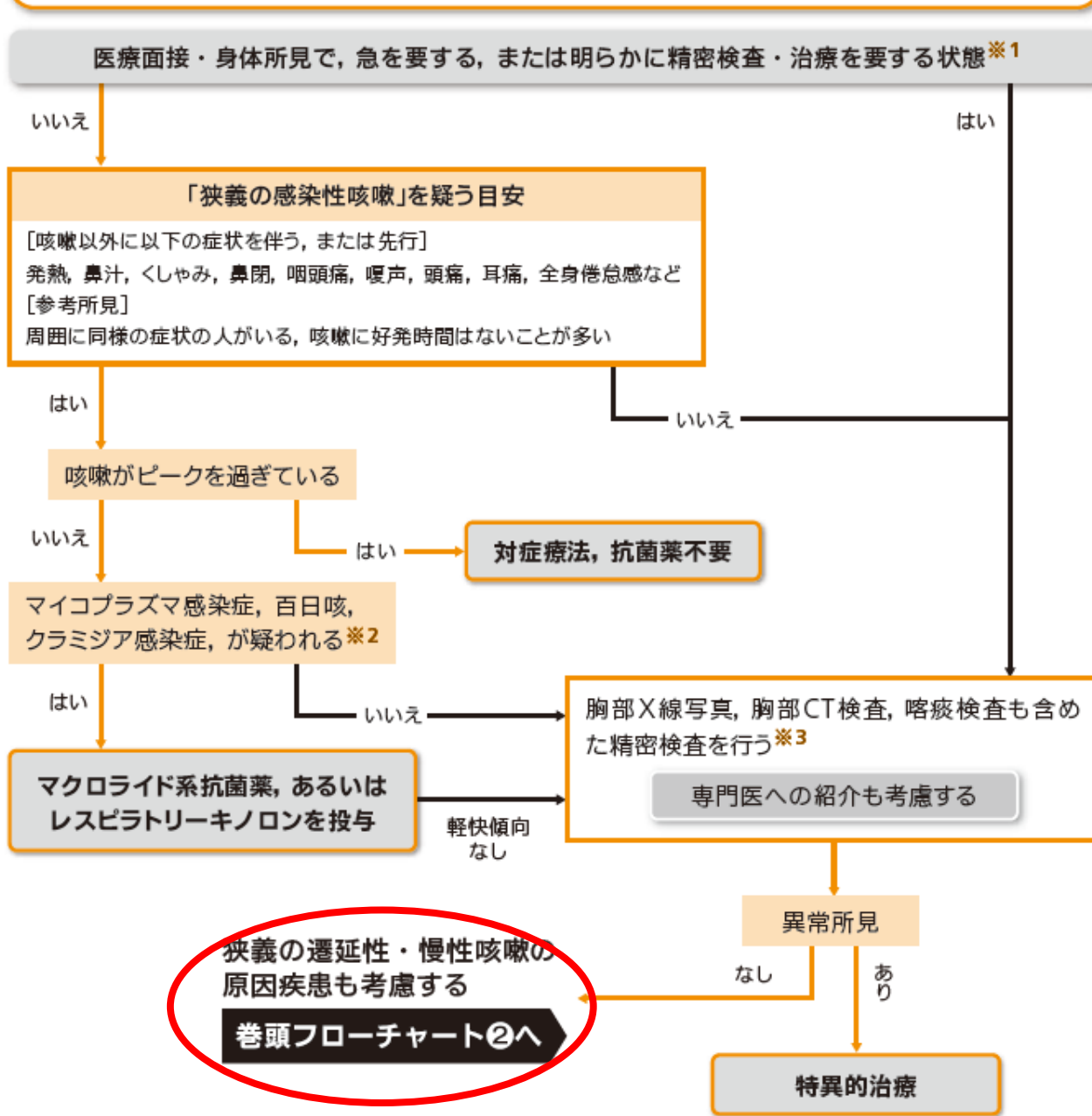
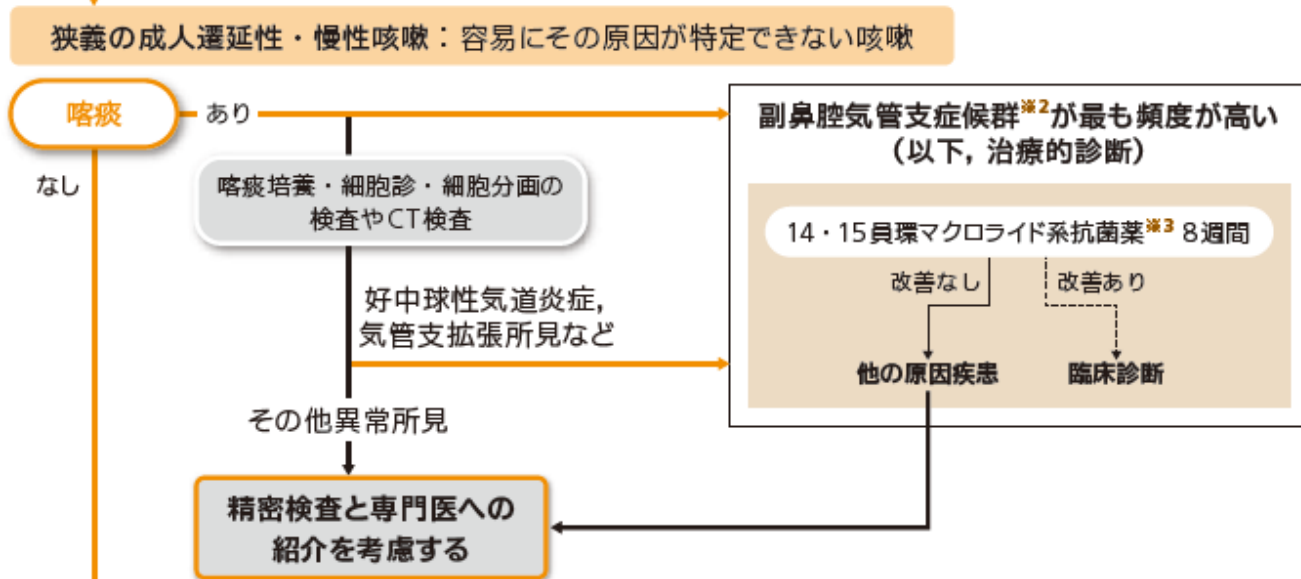
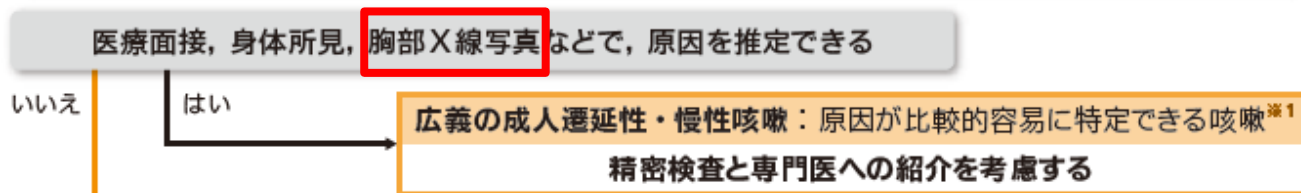


図 1 症状持続期間と感染症による咳嗽比率

急性咳嗽の成人患者が来院したら (3週間までの対応)



遷延性・慢性咳嗽の成人患者が来院したら（3週間以降の対応）

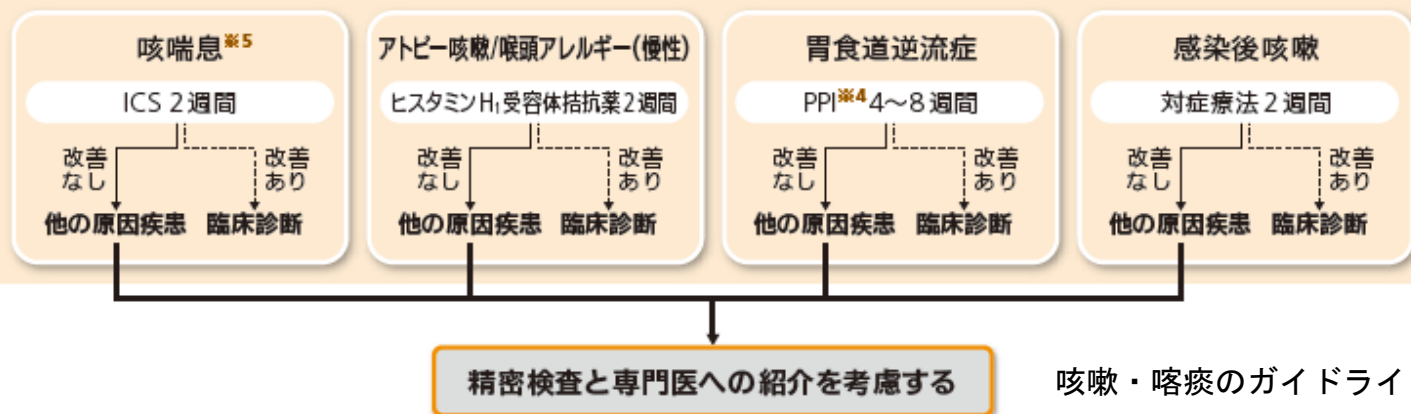


速やかな紹介が必要か？

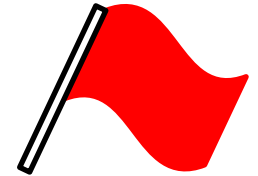
湿性咳嗽はまずSBSを

乾性咳嗽は高頻度の疾患を鑑別

頻度の高い疾患と治療的診断<sup>※4</sup>



# Red Flags



- 咯血
- 45歳以上の喫煙者で新たな咳、咳の変化、または声の障害を併発している
- 55～80歳の成人で、30パック年の喫煙歴があるか、現在喫煙しているか、過去15年以内に禁煙した人
- 特に安静時や夜間の顕著な呼吸困難
- 嘎声
- 全身症状
  - 発熱
  - 体重減少
  - 体重増加を伴う末梢性浮腫
- 飲食時の嚥下障害
- 嘔吐
- 繰り返す肺炎
- 咳に一致した呼吸器系検査やX線異常の既往

# 本邦の遷延性/慢性咳嗽の主な疾患

①咳喘息/喘息	:36~71%
②アトピー咳嗽	:5~29%
③副鼻腔気管支症候群	:1~17%
④感染後咳嗽	:2~14%
⑤GERD	:2~8%

**表 1 遷延性・慢性咳嗽の各原因疾患に特徴的(特異的)な病歴**

原因疾患	病歴
咳喘息	夜間～早朝の悪化(特に眠れないほどの咳や起坐呼吸), 症状の季節性・変動性
アトピー咳嗽/喉頭アレルギー(慢性)	症状の季節性, 咽喉頭のイガイガ感や掻痒感
SBS	慢性副鼻腔炎の既往・症状, 膿性痰の存在
GERD	食道症状(胸やけなど)の存在, 会話時・食後・起床直後・就寝直後・上半身前屈時の悪化, 体重増加に伴う悪化, 亀背の存在
感染後咳嗽	上気道炎が先行, 徐々にでも自然軽快傾向(持続期間が短いほど感染後咳嗽の可能性が高くなる)
COPD, 慢性気管支炎	現喫煙者の湿性咳嗽
ACE阻害薬による咳	服薬開始後の咳

**\* 日内変動**  
**\* 季節性**  
**\* 体位**  
**\* その他**  
**による症状変化を聴取。**



表 1 咳喘息の診断基準

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 ( $\beta_2$ 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

表 2 咳喘息の治療開始前の重症度と, 重症度別治療指針

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	中用量吸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 併用も考慮して良い
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)

1. 8週間以上の喉のイガイガ感を伴う持続性乾性咳嗽(痰は伴っても少量)
2. 喘鳴, 呼吸困難発作を認めたことがない
3. 咳嗽は, 就寝時, 深夜から早朝, 起床時に多い
4. 咳嗽は, エアコン, タバコの煙(受動喫煙), 会話(電話), 運動, 精神的緊張などによって誘発されやすい
5. 強制呼出時にも乾性ラ音を聴取しない
6. アトピー素因を認めることが多い
  - 1) 末梢血好酸球増多, 2) 血清IgE高値, 3) 血清特異的IgE抗体陽性, 4) アレルゲン皮内テスト陽性, 5) 喘息以外のアトピー疾患の合併または既往
7. 呼吸機能は正常
8. 気道過敏性亢進はみられない(気道過敏性亢進はcough variant asthmaを示唆する)
9. 咳受容体感受性の亢進  辛いもの注意!
10. 誘発喀痰中に好酸球がみられる
11. 気管あるいは気管支生検にて大部分の患者で好酸球性気管支炎がみられる
12. BALF中に好酸球増多はみられない
13. 治療では, ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬, ステロイド薬の吸入あるいは内服が有効. 鎮咳薬, 抗菌薬, 気管支拡張薬( $\beta_2$ 刺激薬, テオフィリン薬), LTRAは無効

## スギ花粉症の30~50%、シラカバ花粉症の55%に喉頭症状の合併を認める

表3 アトピー咳嗽の診断基準

診断基準1~4のすべてを満たす。

1. 喘鳴や呼吸困難を伴わない乾性咳嗽が3週間以上持続
2. 気管支拡張薬が無効
3. アトピー素因を示唆する所見(注1)または誘発喀痰中好酸球増加の1つ以上を認める
4. ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬または/およびステロイド薬にて咳嗽発作が消失

注1. アトピー素因を示唆する所見

- (1) 喘息以外のアレルギー疾患の既往あるいは合併
- (2) 末梢血好酸球増加
- (3) 血清総IgE値の上昇
- (4) 特異的IgE抗体陽性
- (5) アレルゲン皮内テスト陽性

# 遷延性・慢性咳嗽の診断におけるFeNO

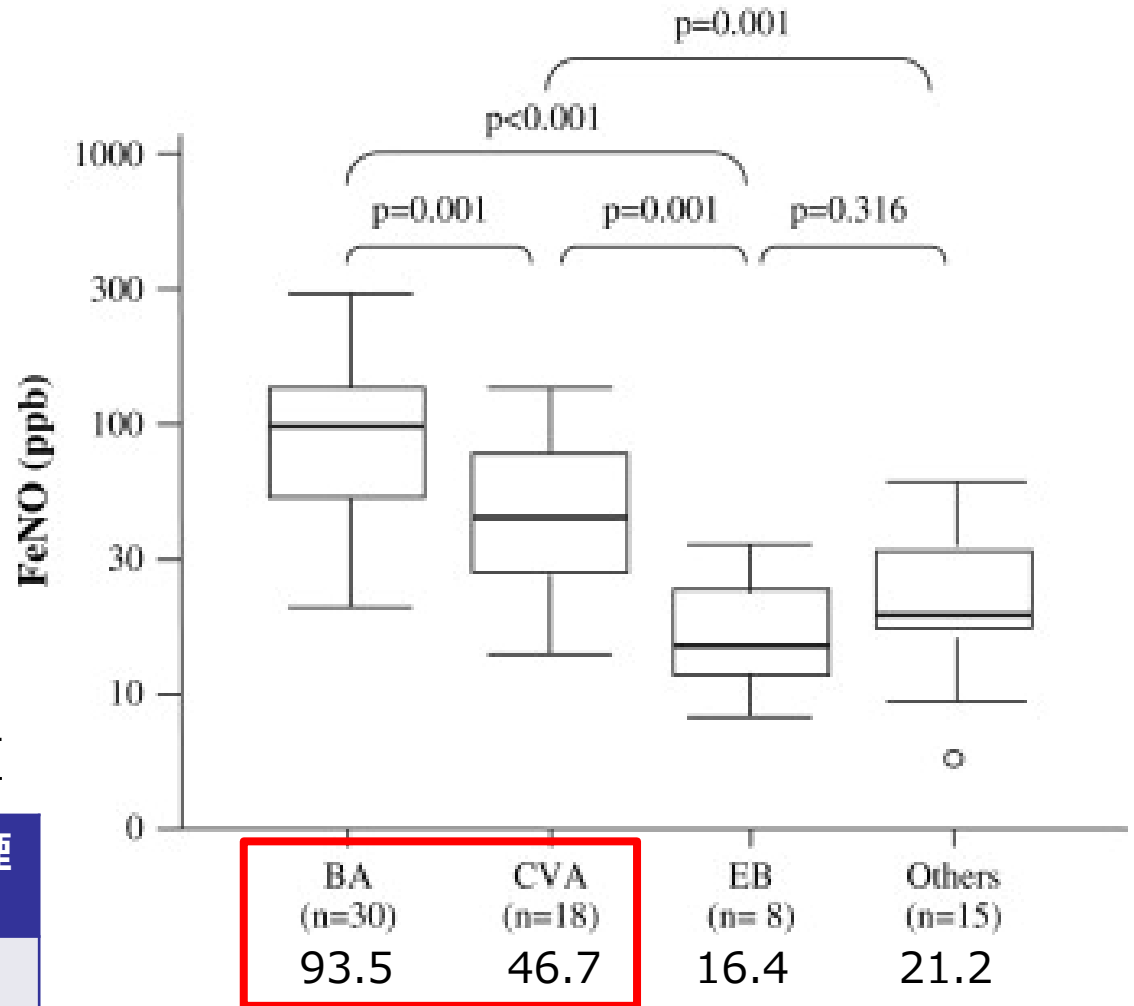


各社HPより

\* 呼気NO(FeNO)カットオフ値

	現在の喫煙 なし	現在の喫煙 あり
鼻炎なし	22 ppb	18 ppb
鼻炎あり	28 ppb	22 ppb

Allergol Int:2011;331-337



EB:eosinophilic bronchitis without asthma

Respir Med. 2008;102:1452-9.

表 1 遷延性・慢性咳嗽の原因として後鼻漏を疑うポイント

1. 3週間以上持続する湿性咳嗽で、夜間に多い。咳嗽の多くは繰り返される咳払いである。
2. 「鼻の奥に降りてくる感じ」、「垂れてくる感じ」といった「後鼻漏」の訴えがあり、かつ、舌圧子で奥舌を下げて観察できる中咽頭、または鼻咽喉ファイバースコープで後鼻漏の存在が確認できた場合、後鼻漏があると診断する。
3. 後鼻漏の原因として以下のいずれかが疑われる。
  - a. 従来型の副鼻腔炎
  - b. 好酸球性副鼻腔炎
  - c. 季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎
  - d. 慢性鼻咽頭炎

a, b, においては副鼻腔X線, CTでの画像所見は有用な診断根拠となる。また, c, d においては前鼻鏡検査, 後鼻鏡検査, 鼻咽腔ファイバースコープでの診断が可能である。
4. 治療的診断
  - ・PPIや気管支拡張薬が無効。
  - ・項目3.におけるa~dの各病態に対する数日から数週間の特異的治療\*により、後鼻漏と咳嗽が軽快もしくは消失する。ただし3bの好酸球性副鼻腔炎を疑う場合はJESRECスコアを参考にし、経験のある耳鼻咽喉科専門医に相談することが望ましい。

\* : 特異的治療の例

- 3a. マクロライド系抗菌薬単独, もしくは喀痰治療薬併用
- 3c. 抗ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬, 点鼻ステロイド薬
- 3d. 抗菌薬, 粘液溶解薬, 消炎酵素薬

表 1 SBS の診断基準

- ① 8週間以上続く呼吸困難発作を伴わない湿性咳嗽
- ② 次の所見のうち1つ以上を認める
  - 1) 後鼻漏, 鼻汁, 咳払いなどの副鼻腔炎様症状
  - 2) 敷石状所見を含む口腔鼻咽頭における粘液性あるいは粘膿性の分泌液
  - 3) 副鼻腔炎を示唆する画像所見
- ③ 14・15 員環マクロライド系抗菌薬や喀痰調整薬による治療が有効

# 感染後咳嗽

表1 「狭義の感染性咳嗽」を疑う目安

[咳嗽以外に以下の症状を伴う, または先行]
発熱, 鼻汁, くしゃみ, 鼻閉, 咽頭痛, 嘔声, 頭痛, 耳痛, 全身倦怠感など
[参考所見]
周囲に同様の症状の人がいる, 咳嗽に好発時間はないことが多い
胸部X線写真や胸部CTで, 肺炎, 結核, 腫瘍などの咳嗽の原因となる陰影を認めず, 上記のような所見がみられれば, 狭義の感染性咳嗽を疑う。

- 「抗微生物薬適正使用の手引き」を参考に、不適切な抗微生物薬の投与を控える。
- 百日咳はそれ以外と比べ、  
**「発作性の連続性の咳込み」(90% vs 75%)**  
**「咳込み後の空嘔吐」(49% vs 23%)**  
**「家族など周囲の咳」(53% vs 24%)**  
が鑑別に有用である(有意差あり)。

**表 1 GERD による咳嗽を疑う病歴の特徴（治療前診断）と、治療効果による確定診断（治療後診断）のポイント**

▶ 疑うポイント

以下の特徴を有する慢性咳嗽（特に乾性）ではGERDによる咳嗽を疑う。

- ①胸灼け，呑酸などGERの食道症状を伴う。
- ②咳払い，嚔声，咽喉頭異常感などGERの咽喉頭症状を伴う。
- ③咳が会話，食事中，体動・就寝・起床直後，上半身前屈，体重増加などのタイミングで悪化（夜間の咳はない/少ない場合が多い）。
- ④咳込んで嘔吐してしまう。
- ⑤咳の原因となる薬剤の服用（ACE阻害薬など）がなく，咳喘息，SBSなどの治療が無効，あるいは効果不十分。特に咳喘息の治療で夜間の咳は改善したが昼間の咳が残存する場合にはGERDの合併を疑う。

▶ 治療効果による診断確定

GERに対する治療（PPI，消化管運動機能改善薬，肥満・食生活の改善）により咳嗽が改善すれば確定できる。

注意点：

- 1) PPIは高用量で開始するが，単剤では効果不十分なことあり（早めの消化管運動機能改善薬の追加を考慮）。
- 2) 他疾患合併例（特に咳喘息が多い）では，両疾患の治療を十分に行わないと改善しないことが多い。

**FスケールなどのGERD問診票を用いて、簡単にスクリーニングできます。**

# 喀痰の定義とその分類

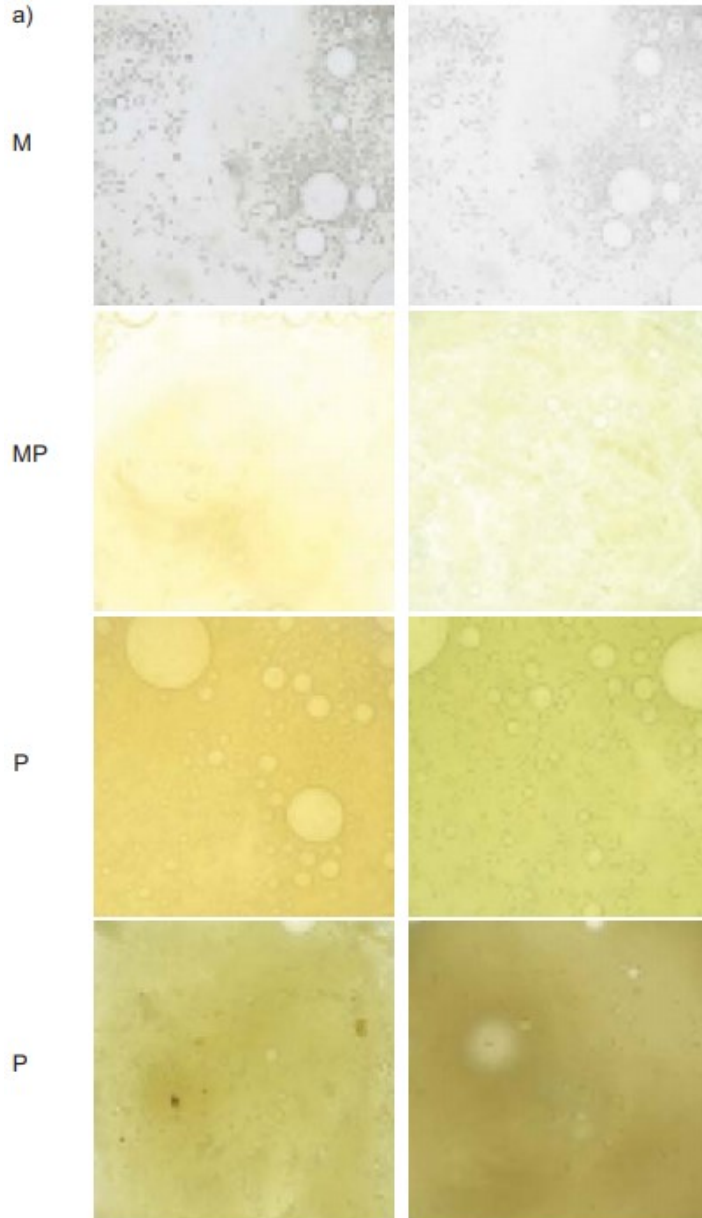
表 3 喀痰の性状と原因疾患

性状・色調	原因疾患
粘液性	気管支炎, COPD, <b>気管支喘息</b>
漿液性 <sup>*1</sup>	ARDS, 肺水腫
膿性	気道感染症, 肺炎, COPDの増悪, <b>気管支喘息発作</b>
緑色	緑膿菌感染
オレンジ色	レジオネラ
鉄さび色	肺炎球菌感染症, 肺吸虫症
苺ゼリー状	クレブシエラ肺炎
黒色・褐色	真菌
鮮紅色・黒褐色	血痰・喀血 <sup>*2</sup>

\* 1 : 肺水腫等ではピンク色の泡沫状漿液性痰となるのが有名。また卵白様の漿液性痰が大量に喀出されるものを「ブロンコレア」と称する。

\* 2 : 血痰・喀血については表4を参照。

# 痰の色から、どこまで言えるのか？



\* 痰の色は**高い総細胞数と好中球性炎症**に関連

\* **好酸球性炎症は色だけではわからないが、好酸球比率は**  
M > MP > P

\* **膿性痰(P)**は好中球優位で、  
感染合併（増悪）を示唆。

\* **ただし、痰の色だけで抗菌薬を処方するのは避けるべき**とも。

Eur Respir J 2009; 34: 361-364

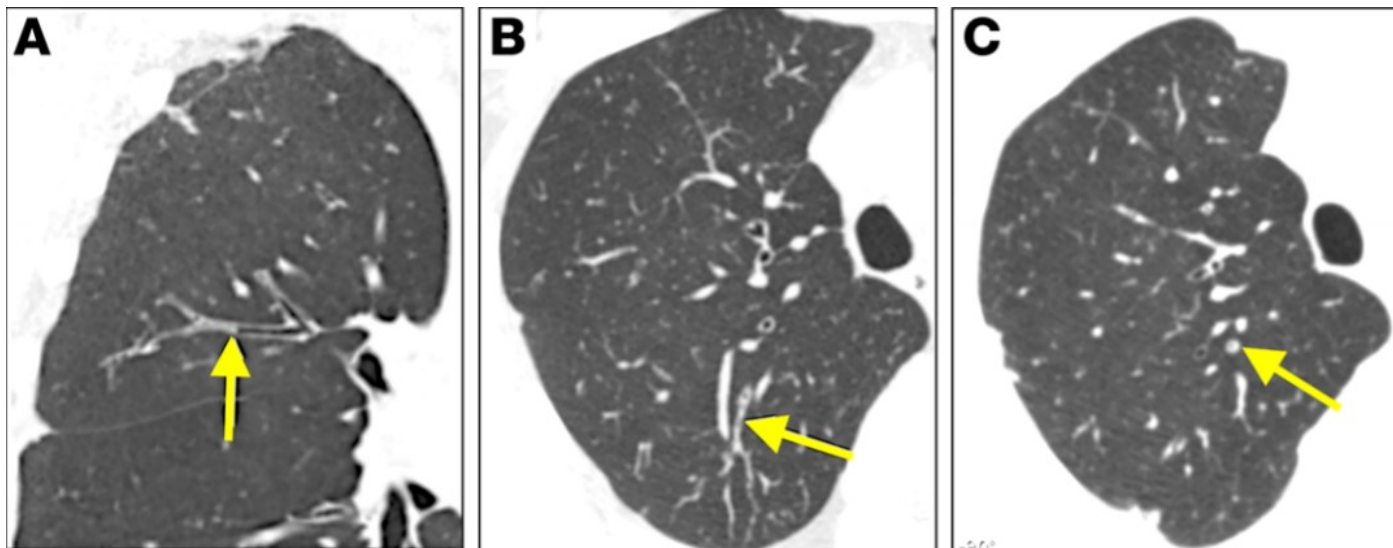
J Allergy Clin Immunol 1999;104:182-3

BMJ Open Resp Res 2017;4:e000236

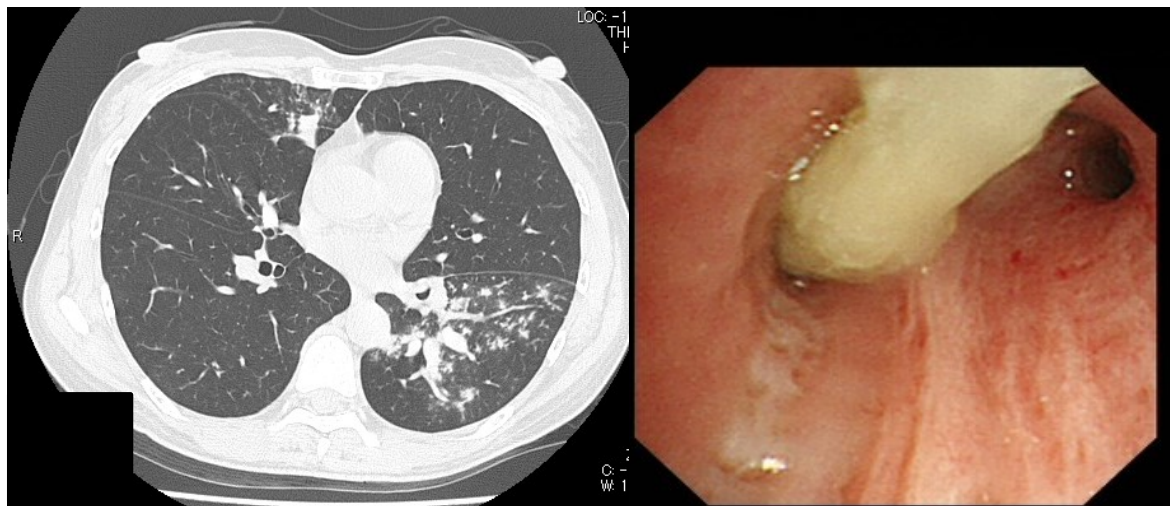


# 好酸球性気道炎症により、粘稠な痰が気道内につまる

mucus plug/mucoid impaction



J Clin Invest. 2018;128(3):997-1009.



## 好酸球性ムチンによる粘稠痰。

一般的に経口ステロイド、抗真菌薬を用い、難治例では抗IgE抗体や抗IL-5/IL-5受容体抗体が有効であったとする報告が増えている。

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)の自験例。

# 好酸球性気道炎症に関するエビデンス

➤ 一般的に、

\* 喀痰好酸球比率  $\geq 3$  (%)

\* FeNO  $\geq 25$  (ppb)

\* 末梢血好酸球数  $\geq 150 \sim 300$  (/ $\mu$ l)

(188/ $\mu$ l<sup>1</sup>や220/ $\mu$ l<sup>2</sup>をcut-offとする報告あり)

を好酸球性気道炎症の目安

➤ 重症喘息患者の**55%**が喀痰中好酸球増多あり<sup>1</sup>

➤ 喀痰好酸球数やFeNOに基づく治療マネジメントについて、  
増悪管理やICS用量調整の有用性に結論は出ていない<sup>3,4</sup>

1, Respiratory Medicine (2014) 108, 1723e1732

2, BMC Pulmonary Medicine 2013, 13:11

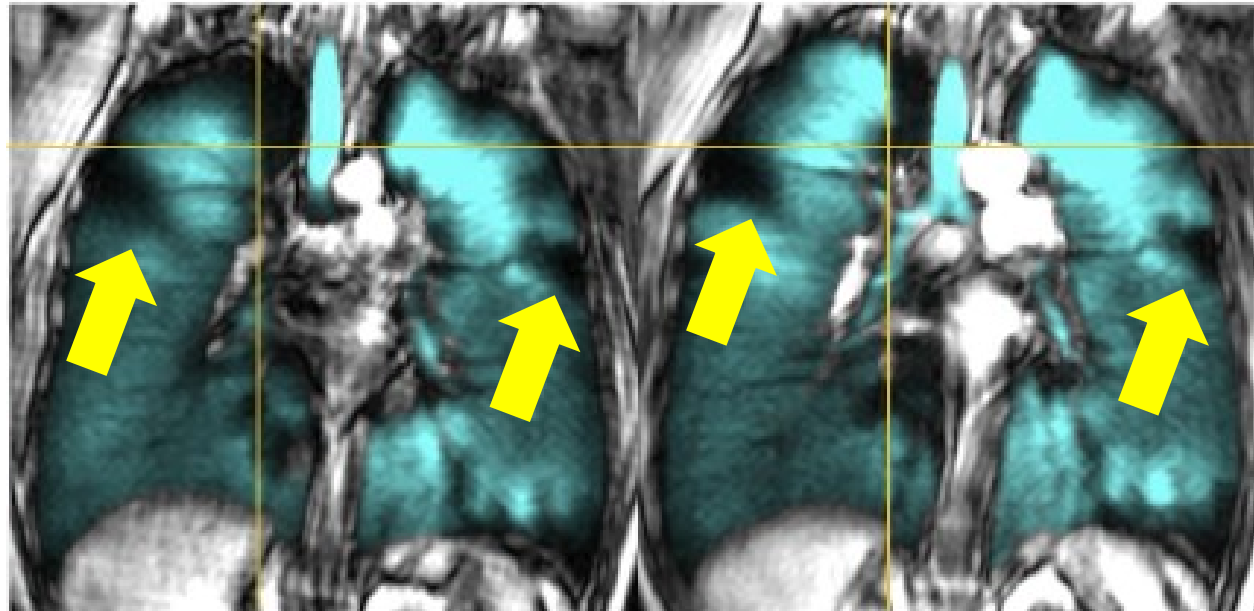
3, 喘息予防・管理ガイドライン2018

4, GINA 2020

## 重症喘息患者における気道の痰貯留が局所の換気不全を来す

Pre-BD MRI

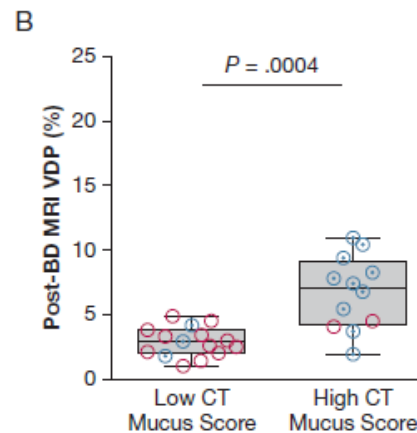
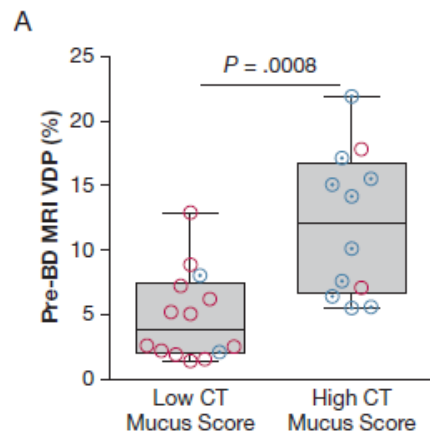
Post-BD MRI



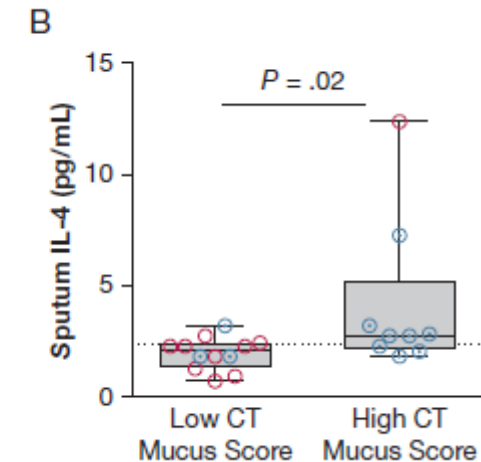
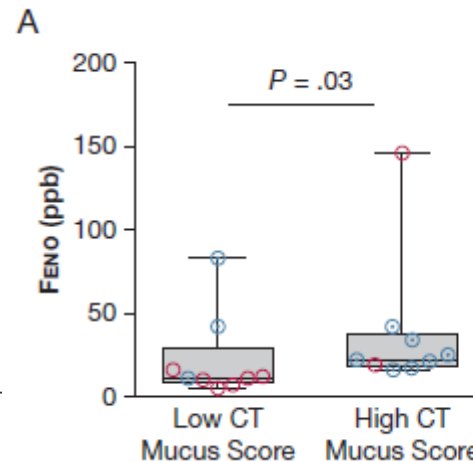
気管支拡張薬(BD)を使用しても、**換気不全の改善が乏しい**(左図)

(↑は換気欠損)

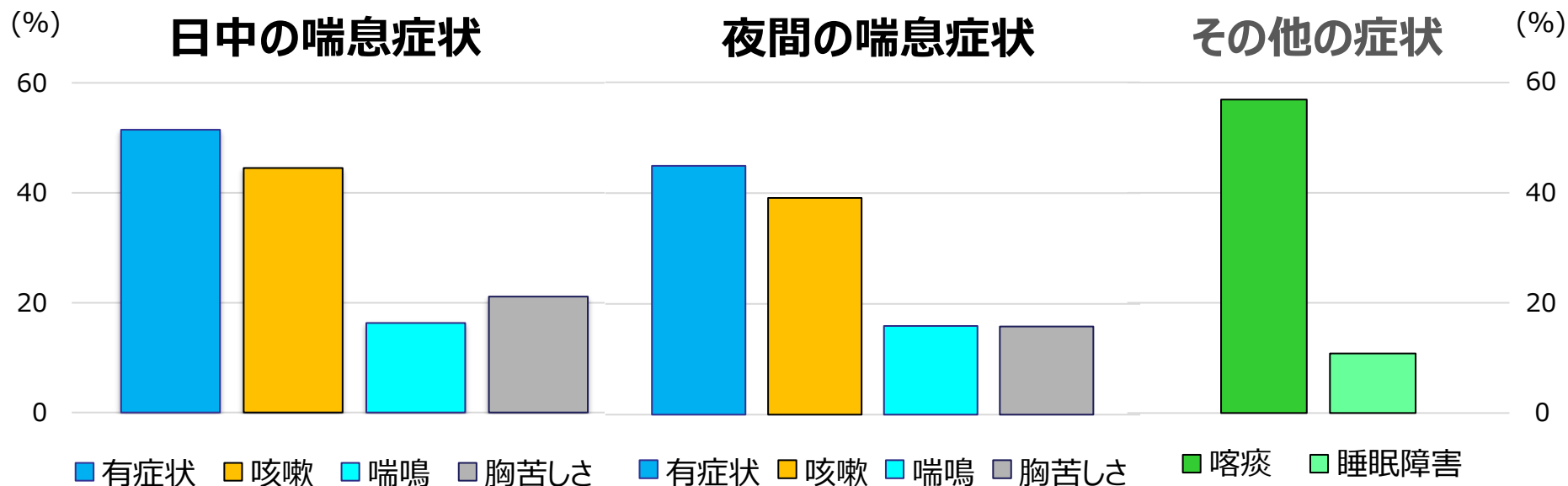
喀痰貯留スコアは FeNOなど、IL-4/13系と関連あり(下図)。



○ Controlled EB    ● Uncontrolled EB



# 日本の喘息患者の症状



Adachi M, et al. J Asthma 2019; 56, 1016-1025から作図

普段喘息の治療をしても、多くの症例で症状が残存している。

**→どの薬剤を追加すればよいか？**

# 長期管理における重症度別治療法

		治療ステップ1	治療ステップ2	治療ステップ3	治療ステップ4
長期 管理薬	基本 治療	吸入ステロイド薬 (低用量)	吸入ステロイド薬 (低～中用量)	吸入ステロイド薬 (中～高用量)	吸入ステロイド薬 (高用量)
		上記使用できない場合 下記いずれかを用いる	上記で不十分な場合 下記いずれか1剤を併用	上記に下記のいずれか 1剤あるいは複数併用	上記に下記の複数併用
		LTRA テオフィリン徐放剤	LABA (配合剤可) LAMA LTRA テオフィリン徐放剤	LABA (配合剤可) LAMA LTRA テオフィリン徐放剤 抗IL-4R抗体	LABA (配合剤可) LAMA LTRA テオフィリン徐放剤
	症状が稀なら必要なし	<p>症状が</p> <p>毎日ではない ← 毎日ある</p> <p>← 週1回未満 週1回以上 →</p> <p>夜間症状</p>			上記すべてでも管理不良の場合、以下のいずれか
追加 治療	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬	LTRA以外の 抗アレルギー薬	抗IgE抗体 抗IL-5/IL-5Rα抗体 抗IL-4R抗体 経口ステロイド薬 気管支熱形成術
発作 治療	吸入SABA	吸入SABA*	吸入SABA*	吸入SABA	

LABA：長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬

LTRA：抗ロイコトリエン受容体拮抗薬

JGL2018 改変

LAMA：長時間作用型抗コリン薬

SABA：短時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬

\*BUD/FMによる追加吸入（1日合計最大8吸入（一時的に12吸入まで））可能（SMART療法）

# 喘息患者の咳嗽/喀痰には、多剤併用療法が有効

	気管支拡張	抗炎症	リモデリング抑制	気道分泌抑制
吸入ステロイド薬	0	5	4	3
長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬	5	1	0	亢進
ロイコトリエン受容体拮抗薬	2	4	3	2
テオフィリン徐放製剤	4	2	1	0
長時間作用性抗コリン薬	5	1	0	5
抗IgE抗体製剤	0	5	2	0
抗IL-5抗体製剤	0	5	不明	0
抗IL-5R $\alpha$ 抗体製剤	0	5	不明	0

各薬剤の治療スペクトラムの強度を色の濃さ(0~5)で示す。臨床的なエビデンスが不十分な場合は「不明」とした。

喘息予防・管理ガイドライン2018

**ICS/LABA使用中でも咳や痰が多い場合、  
まずは、LAMAや抗ロイコトリエン受容体拮抗薬を追加。**

表 1 喀痰治療薬

		作用	代表的な治療薬	性状と効果*1	
				漿液性喀痰	粘性性喀痰
産生・分泌の抑制	杯細胞過形成の抑制	杯細胞化生・過形成を抑制し、気道粘液産生を抑制する	マクロライド系抗菌薬、 <b>クリアナール<sup>®</sup></b> 、 <b>スベリア<sup>®</sup></b>	/	◎
	副交感神経の抑制	副交感神経の節後線維末端から放出されるアセチルコリンと粘液細胞上のムスカリン受容体との結合を阻害する	<b>抗コリン薬</b>	◎	◎
	化学伝達物質の制御	活性酸素、プロテアーゼ、脂質メディエーター、サイトカインを制御することで粘液の産生や分泌を抑制する	<b>抗アレルギー薬</b> 、 <b>抗ロイコトリエン薬</b> 、 <b>コルチコステロイド</b>	○	○
分泌物排除の促進	粘液溶解	気道分泌物のジスルフィド結合を開裂し、粘稠度を低下させる	ビスルボン <sup>®</sup> 、 <b>ムコフィリン<sup>®</sup>*2</b> 、 <b>ベクタイト<sup>®</sup></b> 、チスタニン <sup>®</sup> 、プルモザイム <sup>®</sup>	/	◎
	粘液修復	気道粘液成分を正常化させる	<b>ムコダイン<sup>®</sup></b>	◎	◎
	粘液潤滑	肺サーファクタントの分泌亢進により、気道分泌物と気道粘膜表面との粘着性を低下させる	<b>ムコソルバン<sup>®</sup></b> 、 <b>ムコソルバン<sup>®</sup>L</b> 、 <b>ムコサル<sup>®</sup>-L</b>	○	◎
	線毛運動賦活	線毛運動を賦活化させることで、粘液線毛クリアランスを促進する	<b>β<sub>2</sub>刺激薬*3</b>	○	○
	上皮細胞からの水分過剰分泌の抑制	気道上皮細胞のクロライドチャネルを介する水分の過剰分泌を抑制し、線毛運動に適したゾル層の厚さに調節する	マクロライド系抗菌薬	○	○
	咳嗽誘発	咳嗽反射を亢進させる	ACE 阻害薬	○	○

◎：効果が期待される、○：効果の可能性がある

\*1：各薬剤の添付文書に基づいて判断した。

\*2：吸入液のみ。

\*3：粘液分泌を亢進させる可能性がある。

**赤枠は気管支喘息に適応がある薬剤**

# Take Home Messages

- 急性咳嗽(3週以内)は感染性、  
遷延性/慢性咳嗽(3週以上)は非感染性を考える。
- 日本の遷延性/慢性咳嗽のTOP3は、  
咳喘息>アトピー咳嗽>副鼻腔気管支症候群
- 問診が最も重要！日内変動/季節性、アレルギー素因、  
鼻症状や消化器症状を聴取。
- Xpや採血のほか、喀痰好酸球や呼気NO測定も有用。  
痰の色も参考に。
- 粘液修復薬や粘膜潤滑薬は、機序からは比較的使い  
勝手がよい。
- 喘息ならICS/LABAに加え、LAMAやLTRA追加も。  
コントロール不良なら抗体製剤も検討（要紹介）。