

【総 説】

## アスリートと咳（慢性咳嗽を中心に）—最近の研究の動向—

田 中 繁 宏

Athletes and cough (focus on chronic cough) – currents of recent study –

Shigehiro Tanaka

### Abstract

Athletes occasionally have problems in training while having a chronic cough. Cough is a protective reflex of the respiratory tract that is mainly used to clear the upper airways. Chronic cough lasting for more than 8 weeks is commonly seen by the out patient respiratory or laryngeal physicians. The extrinsic causes include exposure to cigarette smoke and exposure to environmental pollution, especially particulates. Diseases causing chronic cough include cancer, tuberculosis, asthma, eosinophilic bronchitis, gastroesophageal reflux disease (GERD), postnasal drip syndrome, allergic rhinitis, sinusitis, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and bronchiectasis. Physicians should always be aware of the past history of the patients. We can not determine the cause of chronic cough in some cases. Chronic cough is often associated with an increased response to tussive agents such as capsaicin. Some kinds of changes in intrinsic and synaptic excitability in the brainstem, spine, or airway nerves can stimulate the cough reflex. Irritative and inflammatory airway mucosal changes in patients with nonasthmatic chronic cough could represent the cause or the common response to repetitive coughing. Effective control of the cough requires controlling the disease causing the cough and the desensitization of the cough-related pathways. Therefore, the patients with chronic cough can be treated with ease.

Bronchopulmonary C-fibers and acid-sensitive, capsaicin-insensitive mechanoreceptors innervating the larynx, trachea and large bronchi regulate the cough reflex. These vagal afferent nerves may interact centrally with sensory input arising from afferent nerves innervating the intrapulmonary airways or even extrapulmonary afferents, and so those innervating the nasal mucosa and esophagus to produce a chronic cough or enhanced cough responsiveness.

The treatment for cough variant asthma (CVA) is basically composed of inhaled corticosteroids and  $\beta_2$ -stimulants, which is similar to the medications for asthma. Allergic rhinitis is treated with H1anti-histamine agents. Inhaled ciclesonide (corticosteroid) combined with tulobuterol ( $\beta_2$ -stimulant) is recommended for the treatment of CVA because these agents are likely to act on peripheral airways. Chronic cough by GER is mainly treated with proton pump inhibitors or  $H_2$  blockers.

キーワード：慢性咳嗽，咳喘息，胃食道逆流，アスリート

key word : chronic cough, cough variant asthma, gastroesophageal reflux, athlete

### I. はじめに

運動時，咳の出現で，その継続を障害する場合がある。その原因として運動誘発性喘息（exercise-induced asthma (EIA)），運動誘発性アナフィラキシー

（exercise-induced anaphylaxis），声帯機能不全（vocal cord dysfunction (VCD)：日本では珍しい）などが知られている<sup>1</sup>。さらに，アスリートが経験する運動を障害するような咳は，一般臨床の現場において，継続する咳（慢性咳嗽）として位置づけられ

る。慢性咳嗽は3-8週間以上の咳嗽（乾性咳嗽：いわゆるから咳で、痰がほとんどない）の持続期間と定義されていて、一般に悪性疾患や結核などの発熱性疾患、喫煙も原因となる<sup>2-4</sup>。そのほか、慢性咳嗽の主な原因は咳喘息、胃食道逆流（GER：Gastroesophageal reflux）、副鼻腔気管支症候群（痰が少しは出る）、感染後咳嗽、後鼻漏症候群などが知られており鑑別が必要である<sup>3-7</sup>。ただし、慢性咳嗽の原因疾患は我が国と欧米で若干異なるとの報告がある<sup>4</sup>。それらの報告によると、欧米（ACCP、2006年）では上気道咳嗽症候群（後鼻漏／鼻炎）、喘息、胃食道逆流（逆流性食道炎）などが主な原因疾患とされる。日本（日本呼吸器学会、2005年）では咳喘息、アトピー咳嗽、副鼻腔気管支症候群、かぜ症候群後咳嗽（postinfectious cough；PIC）などが主な原因疾患とされる。最近は珍しくなくなったが、GERが慢性咳嗽の原因となることを我々も報告してきた<sup>5-7</sup>。花粉症が慢性咳嗽の原因となることは本邦でも報告されている<sup>8</sup>。慢性咳嗽の原因（表1）を知り、その治療の奏効が、患者、アスリートや臨床家にとって最も大切である。

そこで本総説では、アスリートにとって慢性咳嗽は集中力や持続力を妨げる可能性のある症状として無視できないと考え、慢性咳嗽のこれまでの国内外における研究を中心に、アスリートの指導者、トレーナー、スポーツドクターの方々にも広く認識していただくことを目的に、慢性咳嗽の原因、頻度、機序と治療法を検討した。

## II. 咳嗽出現のメカニズム

咳嗽は本来、異物の除去のために起こる生体防御機能の一種である。気道の清浄化などの軽い咳払いや、くしゃみとは区別される<sup>9</sup>。しかし、詳しいメ

カニズムは詳細には解明されていない。咳反射の中枢への伝達経路はA $\delta$ 線維（Delta-fibers）という有髄線維によると考えられている。コデインはこの中枢への伝達経路を遮断する。ただし、臨床的にはコデインによって治まらない咳は少なくない。咳は咽頭、喉頭、気管、食道下部に存在する咳嗽の受容体が刺激されて起こる。咳嗽の受容体にはrapidly adapting receptors（RARs）<sup>10,11</sup>、slowly adapting receptors（SARs）<sup>12</sup>や無髄のC-fiberが知られている<sup>9,13</sup>。A $\delta$ 線維の終末受容体はRARsである。これらRARsやC線維終末とは異なる求心性知覚神経終末が防御反応としての咳反射に関与するのが咳受容体（cough receptor）<sup>13,14</sup>である。これら受容体の相互関係が複雑なことが、いまだ全容が解明されない理由かもしれない。

カプサイシン受容体（transient receptor potential vanilloid 1（TRPV1））<sup>15</sup>はカプサイシン、酸、熱の刺激を受けるイオンチャネル受容体で、TRPV1受容体の活性化によりC線維末端からサブスタンスPなどのタキキニン類を放出する。咳嗽の機序は気道の炎症や刺激で増加したシクロオキシゲナーゼがプロスタグランジンを生成し、C線維末端からタキキニンを放出させ、RARs、咳受容体の感受性を充進させ、咳反射をきたすと推察されている<sup>16</sup>。実験的に使用される咳嗽誘発物質はカプサイシン、酒石酸、高張食塩水、低塩化物溶液などの刺激物である。さらに化学刺激物ではresiniferetoxin, cinnamaldehyde, allylisothiocyanate（AITC）、autacoids bradykinin, anandamide, prostaglandin E2（PGE2）などである<sup>16</sup>（表2）（表3）。vanilloid receptorはカプサイシンが結合する受容体である。TRPA1は痛みに関する動物実験で多く研究されている。ラットなどの動物における痛みの研究でTRPチャンネル

表1 咳嗽の原因<sup>9</sup>

急性感染症：気管支炎，気管支肺炎，ウイルス性肺炎，百日咳
慢性感染症：気管支拡張症，結核，嚢胞性肺線維症
気道疾患：喘息，慢性気管支炎，慢性後鼻漏
実質性疾患：肺線維症，肺気腫，サルコイドーシス
腫瘍：気管支肺癌，肺胞細胞癌（alveolar cell carcinoma），良性腫瘍，縦隔腫瘍
異物
外耳道の刺激
心血管疾患：左心不全，肺梗塞，大動脈瘤
その他：胃食道逆流，再発性誤嚥
薬剤：ACEI（ACE阻害薬）

(Transient Receptor Potential ion channel) は、非選択的にカルシウムイオンやナトリウムイオンなどの陽イオンを透過させる膜タンパク質の一種である。TRPファミリーに属するTRPA1の機能は全容を解明されていないが、脊髄神経節、後根神経節等に存在し、痛みの伝達に関わる一方、神経炎や痛覚過敏の発生に関わることが示唆されている<sup>17,18</sup>。TRPA1は膠様質のシナプス前終末でTRPV1と共発現していて、その活性化に伴って、電位依存性カルシウムチャンネルの開口なしにシナプス前終末へカルシウムが流入し、グルタミン酸含有シナプス小胞の同期的な放出が誘発された。その結果、シナプス下膜のAMPA受容体のみならず、spill overしたグルタミン酸によってシナプス外のNMDA受容体が活性化され、膠様質細胞における興奮性シナプス伝達は増強した。中枢神経系におけるTRPA1の内因性リガンド（詳細不明）が、細胞内で上昇したカルシウムがTRPA1を活性化すると報告されている。これらのことから、脊髄におけるTRPA1は、生理的な痛みの調節あるいは難治性疼痛に関与している可能性が示された<sup>17</sup>。これら痛みに対する反射の研究と、異物除去を目的とした咳嗽のメカニズムの解明についての研究が関連していると考えられる。

興奮性伝達物質のグルタミン酸受容体は、中枢神経系に分布し、一部は末梢神経にも存在する。大きくnon-NMDA (non-N-Methyl-D-aspartic acid) 受容体とNMDA (N-Methyl-D-aspartic acid) 受容体に分類され、non-NMDA受容体にはAMPA受容体とカイニン酸受容体がある。中枢神経系では、シナプス伝達物質として作用し、次の神経を興奮させる。その他の興奮性シナプス伝達物質にはアセチルコリ

ン、サブスタンスP、CGRPなどが知られている。non-NMDA受容体は、神経の電気信号を強いものは強く、弱いものは弱く伝え、入力と出力の間に1対1または比例関係が存在する。NMDA受容体はカルシウムイオンチャンネルであるが、静止時はマグネシウムイオンによって閉ざされている。繰り返し入力があると、細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇し、マグネシウムイオンが外れてチャンネルが開通状態となり、少しのNMDA受容体刺激でも大量のカルシウムイオンが細胞内に流れ込む（活性化NMDA受容体）。この状態においては、入力と出力の間に比例関係はない。長期増強は中枢神経系内に存在し、最初は海馬で発見され、記憶に重要な役割を果たしていると考えられている<sup>17,18</sup>。NMDA拮抗薬に鎮痛作用がない理由は、NMDAagonistは痛みに対する感受性の増強を抑えるが、痛みそのものを抑える作用はないからと考えられている<sup>18</sup>。NMDAantagonistのデキストロメトルファンは鎮咳薬として古くから使用され、現在新たに研究されている<sup>19</sup>。またNMDAantagonistのmemantineは塩酸メマンチンとしてアルツハイマー治療薬で2010年12月承認された。このメマンチンが鎮咳作用を示すかもしれない<sup>19</sup>。

### Ⅲ. 慢性咳嗽の治療

慢性咳嗽の治療において、本邦では咳喘息とアトピー咳嗽、湿性咳嗽の副鼻腔気管支症候群が3大原因とされている。咳喘息は喘息に準じた治療が行われ、気管支拡張薬が有効とされる。アトピー咳嗽は気管支拡張薬の効果は認めず、ヒスタミンH1受容体拮抗薬が有効とされる。副鼻腔気管支症候群は気

表2 咳嗽の誘発、活性化様式（方法）、求心性神経の標的<sup>16</sup>

刺激物質	活性化様式（方法）	標的求心性神経
カプサイシン	TRPV1	C-fibers
ブラディキニン	ブラディキニン, B2受容体	C-fibers
酸	TRPV1, 酸感受性イオンチャンネル	C-fibers, 咳受容体
微細粒子	不明	咳受容体, C-fibers
TRPA1 作動薬	TRPA1	C-fibers
プロスタグランジンE2	プロスタグランジンEP3受容体	C-fibers
ニコチン	ニコチン受容体	C-fibers

TRPV1: transient receptors potential vanilloid 1; TRPA1: transient receptor potential ankyrin 1 (ankyrin: 膜の裏打ちたんぱく質)

表3 咳嗽の刺激要因, 反射の誘発, 求心性神経の標的<sup>16</sup>

刺激要因	反射の誘発	標的求心性神経
気管支収縮 <sup>(1)</sup>	粘液分泌, 過換気	RARs
食道部 (胃) 酸	気管の収縮, 粘液分泌	食道部侵害受容器
上気道の刺激	くしゃみ, 粘液分泌	求心性三叉神経
気管内圧の上昇	呼吸低下	SARs
気管内圧の低下	頻換気	RARs
アデノシン	頻換気, 呼吸困難	RARs, C-fibers
肺塞栓	頻換気, 呼吸困難	RARs, C-fibers

<sup>(1)</sup>気管支の管腔が狭くなること。喘息発作時の気管支の狭窄状態と同様

道防御機構の傷害に関連して発症するものと推測されており, 治療としては14・15員環マクロライド系抗菌薬が有効である<sup>20</sup>。

咳喘息に関しては喘息の治療に準じており, ステロイドの吸入と $\beta_2$ 刺激薬の吸入が使用される。喉頭アレルギーの治療に関しては, 慢性型は花粉抗原が主となる季節性と原因抗原が明確でないことが多い通年性に細分される。肺疾患を認めない持続する咳嗽を訴える成人患者が本邦でも増加傾向で, その原因の一つに慢性型通年性喉頭アレルギーがあげられる。通常, 抗ヒスタミン剤の投与が有効である<sup>21</sup>。

胃食道逆流 (GER: Gastroesophageal reflux) に関しては, そのメカニズムは胃酸, ペプシンを含む胃内容物の逆流が食道下部粘膜を刺激し, 2次的な神経伝達系を介する気道収縮や咳反射中枢を刺激すると考えられている<sup>6,9,22</sup>。本邦報告例では, 理由がはっきりしないが比較的高齢者に多い<sup>6,7</sup>。治療に関して, 逆流性食道炎や胃潰瘍の治療に使用される胃酸分泌抑制作用の強いPPI (proton pump inhibitor: タケプロン, オメプラール, パリエットなど) やH<sub>2</sub>ブロッカー (ガスター, ゼンタック, アルタット, アシノン, タガメットなど) が用いられる。

GER合併の喘息患者ではPPIを3ヶ月間投与したことで喘息症状が70%改善したことからGERは喘息の潜在的トリガーになると考えられている<sup>22</sup>。このメカニズムに関して, 食道下部の胃酸刺激による気管支収縮の原因として迷走神経反射, 局所軸索反射, マイクロアスピレーションなどによる神経炎症の結果と考えられている。

感染後咳嗽は特に治療を必要としない。後鼻漏症候は抗ヒスタミン剤, 去痰剤などの投与が勧められ

ている。

#### IV. 今後の展望

咳喘息に関して, 咳喘息患者41名を対象として, 末梢気道到達度を考慮した薬剤の効果を検討した報告がある。FP (fluticasone propionate) 吸入薬200 $\mu$ g $\times$ 2回/日からCIC (iclesonide) 吸入薬400 $\mu$ g $\times$ 1回/日への変更と, SFC (salmeterol/fluticasone combination) 吸入薬50/250 $\mu$ g $\times$ 2回/日から, CIC400 $\mu$ g $\times$ 1回/日とTul (Tulobuterol) 貼付薬2mg $\times$ 1回/日併用への変更について, アドヒアランス (adherence), ならびに肺機能と咳点数について評価されている。アドヒアランスは1日2回よりも1日1回の方が高かったが, 1日2回のSFC群と1日1回2種のCIC+Tul群で差はなかった。FPからCICへの変更時には, 1秒率に有意差は認められなかったが, %V<sub>25</sub>は40.9 $\pm$ 9.6から57.4 $\pm$ 11.0, 咳点数は4.8 $\pm$ 1.1から3.2 $\pm$ 1.9と有意な改善が認められた (それぞれP=0.01, P=0.003)。SFCからCICとTul貼付薬併用への変更時には, 1秒率について差はなかった。%V<sub>25</sub>は32.4 $\pm$ 12.9から61.3 $\pm$ 17.6, 咳点数は4.3 $\pm$ 1.2から1.7 $\pm$ 1.5と有意な改善が認められた (ともにP<0.001)。末梢気道への薬剤到達度が高いと考えられるCICとTul貼付薬への変更により, 咳点数が改善したことから, 末梢気道を重視した治療の重要性が示唆されたと報告している<sup>23</sup>。ところで, ステロイドの吸入と $\beta_2$ 刺激薬の吸入の合剤は以前からストメリンD (塩酸イソプロテノロール, デキサメタゾン, 臭化メチルアトロピンの合剤: 現在も使用されている), メジヘラD ((塩酸イソプロテノロール, 塩酸フェニレフリン) が使用されていた。これらの

薬剤は喘息の治療のプロトコールからはずれ治療頻度が激減した。その後、ステロイド吸入薬と $\beta$ 2刺激薬の吸入薬の合剤は見直され、性状や内容が変化し現在に至っている。

医療の発展は遅かったり、速かったり、昔、行われていた治療法が復活したりするが、概ね進歩している。このように多様な時代の中でも、トップラスのアスリートに注意して欲しいのは、2011年ドーピングのルールを遵守し、上述の $\beta$ 2刺激薬やステロイド吸入薬の使用ではTUEの申請を要するということである。

## 謝 辞

本論文を作成するにあたり、ご協力いただいた本学、客員教授アニータ・エイデン（Anita Aden）先生に心からお礼申し上げます。

（受付日 平成22年9月2日）

（受理日 平成22年12月15日）

## 引用文献

- 1 Truwit J. Pulmonary disorders and exercise. *Clin Sports Med*, 22(1), 161-80, 2003.
- 2 藤井偉, 田中裕士, 高橋弘毅他. ガイドライン後の慢性咳嗽に関わる呼吸器専門医の意識調査. *喘息*, 20(2), 67-73, 2007.
- 3 藤村政樹. 慢性咳嗽・好酸球性下気道症候群. *アレルギー*, 58(5), 519-23, 2009.
- 4 塩谷隆信, 佐竹博宏, 小高英達他. 慢性咳嗽の原因疾患とその頻度—欧米とわが国の比較—. *喘息*, 20(2), 15-20, 2007.
- 5 田中繁宏, 垂井彩未, 寄田法子他. 喘息または喘息様症状を来した2例に関する一考察. *武庫川女子大学紀要（自然科学）*, 54, 9-11, 2006.
- 6 田中繁宏, 藤本繁夫, 少路誠一他. 慢性咳嗽を示した逆流性食道炎の1例. *アレルギー*, 45(6), 584-7, 1996.
- 7 田中繁宏, 藤本繁夫, 藤井達夫他. シサプリド, 吸入オキシトロピウムが効果を示した胃食道逆流による慢性咳嗽の1例. *呼吸*, 16(5), 1340-3, 1997.
- 8 意元義政, 山田武千代, 藤枝重治. 花粉症と慢性咳嗽. *喘息*, 20(2), 41-3, 2007.
- 9 Chung K F. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*, 371, 1364-74, 2008.
- 10 Canning BJ, Mori N, Mazzone SB. Vagal afferent nerves regulating the cough reflex. *Respir Physiol Neurobiol*, 152, 223-42, 2006.
- 11 Sant' Ambrogio F. Nervous receptors in the tracheo-bronchial tree. *Annu Rev Physiol*, 49, 622-27, 1987.
- 12 Schelegle ES, Green JF. An overview of the anatomy and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. *Respir Physiol*, 125, 17-31, 2001.
- 13 Canning BJ, Mazzone SB, Meeker SN et al. Identification of the tracheal and laryngeal afferent neurons mediating cough in anaesthetized guinea-pigs. *J Physiol*, 557, 543-58, 2004.
- 14 Widdicombe J. Reflexes from the lungs and airways : historical perspective. *J Appl Physiol*, 101(2), 628-34, 2006.
- 15 Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor : a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci*, 24, 487-517, 2001.
- 16 Canning BJ. Afferent nerves regulating the cough reflex : Mechanisms and Mediators of Cough in Disease. *Otolaryngol Clin North Am*, 43(1), 15. vii. (1-15) 2010.
- 17 Kosugi M, Nakatsuka T, Fujita Tet al. Activation of TRPA1 channel facilitates excitatory synaptic transmission in substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord, 27(16), 4443-51, 2007.
- 18 Mony L, Kew JN, Gunthorpe MJ et al. Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors : molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Pharmacol*, 157(8), 1301-1317, 2009.
- 19 Canning BJ. Central regulation of the cough reflex : therapeutic implications. *Pulm Pharmacol Ther*, 22(2), 75-81, 2009.
- 20 當山真人. 慢性咳嗽について. *沖縄県医師会報*, 46(4), 450-455, 2010.
- 21 内藤健晴. 【注目される上気道疾患Up-to-date】喉頭アレルギー. *アレルギーの臨床*, 30(2), 119-123, 2010.
- 22 Harding SM. Gastroesophageal reflux : a potential asthma trigger. *Immunol Allergy Clin North Am*, 25(1), 131-48, 2005.
- 23 平松哲夫, 小島英嗣, 高田和外他. 咳喘息に対する末梢気道到達度を考慮した薬物治療の効果の検討. *アレルギー・免疫*, 17(1), 94-100, 2009.