

## ●総説 (ミニレビュー)

## 慢性咳嗽と閉塞性睡眠時無呼吸症候群

横堀 直子 桂 秀樹

要旨：慢性咳嗽の主要な原因疾患として、咳喘息、アトピー咳嗽、胃食道逆流症、後鼻漏症候群、ACE阻害薬の使用等があげられてきたが、これらの治療でも改善しない咳嗽が特発性咳嗽として報告されていた。近年、特発性咳嗽に閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) が関与している可能性が示唆されている。慢性咳嗽における OSAS の罹患率は高く、持続性陽圧呼吸導入にて改善することから、今後慢性咳嗽において OSAS の関与を検討することが必要である。

キーワード：慢性咳嗽、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、持続性陽圧呼吸

Chronic cough, Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS),  
Continuous positive airway pressure (CPAP)

## はじめに

2ヶ月 (もしくは8週間) 以上持続する咳嗽は、慢性咳嗽と分類される<sup>1)~3)</sup>。慢性咳嗽は成人において、9~33% に認められ呼吸器の臨床において重要な疾患である<sup>4)5)</sup>。我が国および欧米のガイドラインでは、胸部X線の異常や喘鳴を伴わない咳嗽の原因として、咳喘息 (cough variant asthma : CVA)、アトピー咳嗽 (atopic cough)、胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease : GERD)、後鼻漏症候群、慢性気管支炎、ACE阻害薬の使用などが鑑別され治療がなされてきた<sup>1)~3)</sup>。しかし、これらをすべて除外しても残存する慢性咳嗽の患者が、特発性咳嗽 (unexplained cough or idiopathic cough) として12~42% 存在することが報告されている<sup>6)7)</sup>。これらの特発性咳嗽の原因として、非酸性胃食道逆流症 (non-acid GERD or weakly acidic reflux) や声帯機能不全 (vocal cord dysfunction) などの関与が指摘されてきた<sup>8)~10)</sup>。しかし、近年になり、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) の治療によって慢性咳嗽が改善した症例の報告が増えてきており、特発性咳嗽の原因に OSAS が関与している可能性が示唆されている<sup>11)~14)</sup>。2007年、Birringらが慢性咳嗽の患者において OSAS と診断し、治療として持続性陽圧呼吸 (continuous

positive airway pressure : CPAP) 導入後速やかに咳嗽が改善した4例を初めて報告した<sup>11)</sup>。その後、2011年に Sundarら<sup>12)</sup>が、2012年に Faruqiら<sup>13)</sup>が、さらに2014年に我々も我が国にて初めて、慢性咳嗽が重症 OSAS に対する CPAP 導入後改善した症例を報告した<sup>14)</sup>。この分野での報告や研究はまだ少数ではあるが、今後慢性咳嗽の原因疾患として OSAS の鑑別も重要になるとと思われる。本稿では、OSAS による慢性咳嗽の臨床像や疫学、病態について最近の文献に基づき概説する。

## 臨床像

前述のように、Birringらは慢性咳嗽患者において、OSAS と診断され CPAP 導入後に速やかに咳嗽が改善した4例を初めて報告した<sup>11)</sup>。いずれの症例も、肺機能正常、胸部X線所見正常、メサコリン気道過敏性試験は陰性であり、気管支喘息、咳喘息は否定的であった。4症例中の1症例のみにおいて、GERD と鼻炎が認められたが、これらが治療により改善した後も咳嗽は継続していた。これら慢性咳嗽患者らが OSAS と診断され、CPAP が導入された後、2日~6週間の間に4症例全例において咳嗽は改善したことが報告されている。我が国においても同様に重症 OSAS にて CPAP 導入後、慢性咳嗽が改善したことを我々が報告した。そのうちの1症例では、数年来咳喘息として吸入ステロイド/長時間作用型β2刺激薬、抗ロイコトリエン薬、テオフィリン (theophylline)、吸入長時間作用型抗コリン薬とあらゆる治療を試みられていたが改善なく咳嗽は悪化傾向であり、東京女子医科大学八千代医療センターを紹介受診した。日中の眠気は認められなかったが [Epworth Sleepiness Scale (ESS)

連絡先：横堀 直子

〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田 477-96  
東京女子医科大学八千代医療センター呼吸器内科  
(E-mail: wbycm409@ybb.ne.jp)

(Received 30 Jul 2014/Accepted 3 Oct 2014)

表1 OSAS合併慢性咳嗽の重症度評価とCPAPの効果についての報告例

著者	患者数 (n)	咳評価法	CPAP 導入前	CPAP 導入後	報告年
Birring ら <sup>11)</sup>	1	LCQ 総スコア	6	14	2007
Faruqi ら <sup>13)</sup>	1	LCQ 総スコア	15.8	18.1	2012
Sundar ら <sup>16)</sup>	19	LCQ 総スコア	12.5±4	16.6±3.9	2013
Faruqi ら <sup>13)</sup>	1	咳 VAS	44	2	2012
Yokohori ら <sup>14)</sup>	2	咳 VAS	40	10	2014

LCQは咳特異的のQOL質問表であり、19項目、3ドメイン（身体面、精神面、社会面）からなる客観的な咳嗽の評価法である。総スコアにて1.3の上昇があれば有意な改善と評価される。咳VASは、100mmのスケールにおいて、0mmを「全く気にならない」、100mmを「耐えられない」として患者自身が自己の咳の程度を表現する主観的な咳嗽の評価法である。15mm以上の変化で有意と評価されている。CPAP: continuous positive airway pressure, LCQ: Leicester cough questionnaire, VAS: visual analogue scale.

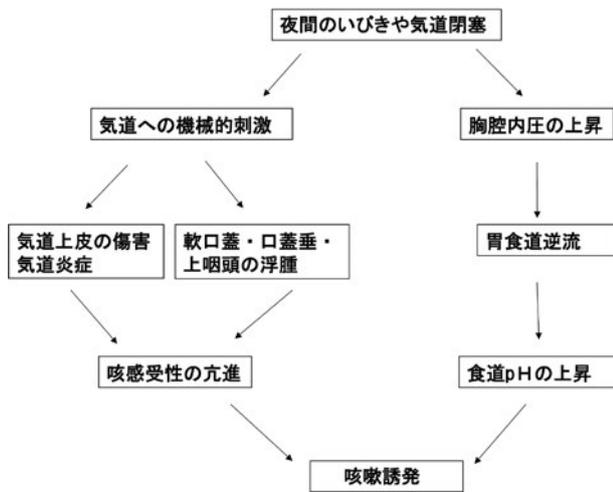


図1 OSAS合併慢性咳嗽の推測される発症機序と因子。

る<sup>11)</sup>。我々が報告した2症例でも重症OSASと診断され、CPAP導入により速やかに咳嗽は改善した<sup>14)</sup>。また我々が経験した症例では、いずれも重症OSASであったにもかかわらず、日中の眠気を認めなかった。これは、咳嗽が高度なため日中の眠気が表出しなかった可能性があるとして推定された<sup>14)</sup>。この点から、慢性咳嗽患者において日中の眠気の訴えがなくとも、OSASの関与を考慮することは重要であると思われる。

また、OSASに伴う慢性咳嗽の重症度に関しては、これまでの報告からは、個々の症例によって軽症から重症までさまざまな症例が示されている<sup>11)13)~15)</sup>。しかし、咳嗽の重症度にかかわらず、CPAP導入後に咳嗽の改善が認められている(表1)。一方で、咳の重症度とOSASの重症度には相関がないことが報告されている<sup>15)</sup>。この結果から、睡眠に伴う呼吸障害よりもいびきの方が咳嗽誘発に重要である可能性が推測されている。

## 疫学

慢性咳嗽患者におけるOSASの罹患率は非常に高いことが報告されている。この分野で初めての臨床研究では、75名の慢性咳嗽患者における4年間の後ろ向き研究において、慢性咳嗽患者の44% (33/75名)がOSASと診断され、CPAPによる治療介入後93%で咳嗽が改善したことが報告されている<sup>16)</sup>。その後のSundarらの研究では、慢性咳嗽の患者28名において、GERD, UACS, CVA, 睡眠障害について質問票にて評価後ポリソムノグラフィーを施行し、68% (19/22名)にOSASが認められたと報告された<sup>17)</sup>。OSASは中年男性、閉経後の女性に多く発症し、近年の報告ではその罹患率は、女性5%、男性14%とされている<sup>18)</sup>。これらOSASの罹患率と好発年齢の特徴は、慢性咳嗽の罹患率、好発年齢と類似しており、慢性咳嗽の原因としてOSASが潜在している可能性は高いと推測される<sup>19)</sup>。また、108名の睡眠障害(sleep-

3], 肥満, 咽頭の狭小化を認めOSASが疑われポリソムノグラフィーを施行したところ, 無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index: AHI) が90であり, 重症OSASと診断された。重症OSASに対して, CPAP導入後初回受診時の4週後には慢性咳嗽が改善し, 咳喘息に対する投薬も中止可能であった<sup>14)</sup>。

OSASに伴う慢性咳嗽の患者は中高年に多く, 肥満, 咽頭の狭小化を認め, 女性に多い傾向がある。またOSASに合併する慢性咳嗽患者の特徴としては, BMIが高く, より肥満傾向が認められている<sup>12)</sup>。

OSASに伴う慢性咳嗽の特徴として, CVA, upper airway cough syndrome (UACS), GERD, 後鼻漏症候群の治療に対して抵抗性であるも, CPAP導入にて速やかに改善することがあげられる。Birringらが, 初めて報告した1症例も, 咳喘息等の除外後, 原因不明の慢性咳嗽とされていたが, 3年後にOSASと診断され, CPAP導入後速やかに咳嗽が改善したことが報告されてい

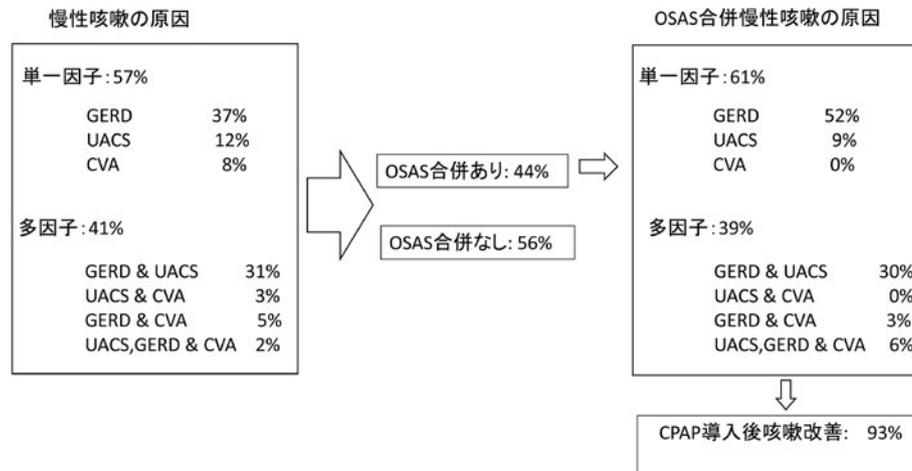


図2 慢性咳嗽の原因. 慢性咳嗽患者75名における検討. GERD: gastroesophageal reflux disease, UACS: upper airway cough syndrome, CVA: cough variant asthma, OSAS: obstructive sleep apnea syndrome, CPAP: continuous positive airway pressure. (Sundarら<sup>15)</sup>より改変)

disordered breathing: SDB) の患者において, 慢性咳嗽とSDBの関連について検討した研究では, SDB患者の33%に慢性咳嗽を認め, 女性が61%と有意に多かったことが報告されている<sup>15)</sup>. 性差については, この報告以外では統計学的に女性が多いとの有意な結果は示されておらず, 今後のさらなる検討が待たれる<sup>15)16)20)</sup>. 最近のWangらの報告においては, 131名の睡眠障害の患者が検討され, OSAS患者はnon-OSAS患者と比べて有意に慢性咳嗽を有する率が高かった(39% vs. 12.5%,  $p=0.005$ ). また, これらOSAS合併慢性咳嗽の患者において, CPAP導入群とCPAP非導入群ではCPAP群の方で明らかに咳嗽が改善したと報告されている(66.7% vs. 9.5%,  $p=0.010$ )<sup>20)</sup>.

以上の成績から, 慢性咳嗽患者におけるOSASの罹患率は, 研究されたポピュレーションにより幅はあるが, 33~68%といずれの報告においても高いと推測された<sup>15)~17)20)</sup>. また, これらOSASを合併した慢性咳嗽患者におけるCPAP療法介入後の慢性咳嗽の改善率も66.7~93%と高く, CPAP療法がこれらの慢性咳嗽に非常に有効であることが示唆された<sup>16)20)</sup>.

## 病 態

OSASが慢性咳嗽を生じる機序はまだ十分に解明されていないが, さまざまな因子が関与していると推測されている(図1). OSAS患者において, 睡眠中にいびきと気道の閉塞が頻回に生じることにより上気道の傷害と炎症が生じていること, 軟口蓋・口蓋垂・上咽頭の上皮の浮腫を引き起こすことなどが報告されている<sup>10)12)21)22)</sup>. また, OSAS患者において, 炎症性メディエーター [inter-

leukin-6, interferon- $\gamma$ , regulated and normal T cell expressed and secreted (RANTES) など] が上気道局所において上昇していることが報告されており, これらが咳受容体の感受性を上昇させ咳嗽を生じさせている可能性もある<sup>22)23)</sup>. また, OSASにより胃食道逆流が生じ慢性咳嗽の原因となっている可能性も報告されている. CPAP治療はそれらを改善し, 咳嗽改善に関与している可能性が指摘されている<sup>24)25)</sup>.

一方で, 慢性咳嗽の原因はいくつかの因子が複合している場合があることが明らかにされている. Sundarらは, 慢性咳嗽患者75名の検討にて, 咳の原因が単一因子であったのは57%であり, 多因子であったのは41%であったと報告した<sup>15)</sup>. また, これら慢性咳嗽患者の44%にOSASが認められ, OSASに対してCPAPを導入された患者の93%において, 咳の改善が認められたと報告している(図2). これらの結果より, 慢性咳嗽の原因は単一であることも多因子であることもあるが, 原因のいかんによらずOSASが合併している場合には, OSASの治療をすることが咳嗽を改善させるために重要であると推察される. さらに, OSASは, GERDやUACSを生じさせることが知られており, これらが慢性咳嗽を引き起こしている可能性もある<sup>10)</sup>. 以上より, これまでのガイドラインによる慢性咳嗽の原因疾患に加えて, ①OSASによりGERD, UACSが生じ慢性咳嗽をもたらす患者群, ②OSASがGERD, UACS, CVAを悪化させている群, ③OSASが単独に慢性咳嗽をきたしている患者群, が存在していると推測される.

## 慢性咳嗽に対する CPAP 療法

OSAS による慢性咳嗽に対する CPAP 導入の効果は、短期間で症状の改善を認めることが特徴である。これまでの報告では、CPAP 療法導入後最も早いものでは2日、多くは2週間以内に咳嗽は改善したことが報告されている<sup>11)26)</sup>。これら慢性咳嗽の多くの患者は、数ヶ月～数年来の治療抵抗性の慢性咳嗽患者であり、CPAP 導入後の咳嗽の改善と治療効果は劇的であるといえる。また、気管支喘息患者における夜間の慢性咳嗽が、併存する OSAS に対する CPAP 療法後改善したとの報告もある<sup>27)</sup>。一方で、CPAP の効果は可逆的であることが示されている。Faruqi らは、これら OSAS に伴う慢性咳嗽患者において、CPAP の中断後に咳嗽が悪化し CPAP 再開にてまた咳嗽が改善したことを報告している<sup>13)</sup>。CPAP の効果の発現が早期であることや、CPAP の中断により咳嗽がまた出現することは、OSAS による上気道閉塞やいびきによる機械的刺激がこれら慢性咳嗽の原因となっている可能性を示唆している。しかし、いまだ CPAP の慢性咳嗽改善効果の機序は十分に明らかにされておらず、今後のさらなる検討を要すると思われる。

### 今後の検討課題

OSAS に伴う慢性咳嗽の報告は近年増加してきているが、その発症機序はまだ解明されていない。今後、OSAS を伴う慢性咳嗽患者において、① OSAS における気道炎症と咳嗽誘発への関与について、② OSAS に伴う酸性および非酸性胃食道逆流と咳嗽誘発の関与について、③ 睡眠中の気道閉塞や狭窄に伴う機械的刺激による咳嗽誘発の機序について、④ CPAP 療法による慢性咳嗽改善の機序について、などの検討が必要である。また、OSAS の患者において咳嗽を伴わない患者も明らかに存在し、OSAS により慢性咳嗽を伴う患者には、何らかの素因があることも推測される。これら素因の存在の有無についても、今後検討する必要があると思われる。

### おわりに

慢性咳嗽の発症機序は複雑であり、単一因子であることもあれば、多因子が複合的に関与している場合もある。今後、これまでのガイドラインによる原因疾患に加え OSAS も原因疾患の一つとして考慮すべきであると思われる。また、慢性咳嗽患者のなかには、著明な咳嗽により日中の眠気の訴えが表出されない患者がおり、日中の眠気の訴えがなくとも重症の OSAS である場合がある。OSAS による合併症や致死的疾患を予防するためにも慢性咳嗽の患者で OSAS を鑑別することは必要であると思われる。慢性咳嗽の原因として、OSAS が関与している

ことが明らかになったが、OSAS が慢性咳嗽を生じさせる病態や CPAP の効果の作用機序はまだ不明な点が多く、今後この分野でのさらなる研究結果が待たれる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

### 引用文献

- 1) 日本呼吸器学会咳嗽に関するガイドライン第2版作成委員会. 咳嗽に関するガイドライン第2版. 2012; 7-11.
- 2) Pratter MR, et al. An empiric integrative approach to the management of cough: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl): 222S-31S.
- 3) Morice AH, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004; 24: 481-92.
- 4) Chung KF, et al. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371: 1364-74.
- 5) Morice AH. Review series: Chronic cough epidemiology. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 43-7.
- 6) Pratter MR. Unexplained (idiopathic) cough ACCP evidenced-based practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 220S-1S.
- 7) McGarvery LPA. Idiopathic chronic cough: a real disease or a failure of a diagnosis? *Cough* 2005; 1: 9.
- 8) Vertigan AE, et al. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomized placebo control trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006; 61: 1065-9.
- 9) Blondeau K, et al. Improved diagnosis of gastroesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 723-32.
- 10) Sundar KM, et al. Chronic cough and OSA: An underappreciated relationship. *Lung* 2014; 192: 21-5.
- 11) Biring SS, et al. Obstructive sleep apnea: a cause of chronic cough. *Cough* 2007; 3: 7.
- 12) Sundar KM, et al. Chronic cough and OSA: a new association? *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 669-77.
- 13) Faruqi S, et al. Chronic cough and obstructive sleep apnoea: reflux-associated cough hypersensitivity? *Eur Respir J* 2012; 40: 1049-50.
- 14) Yokohori N, et al. Utility of continuous positive airway pressure therapy for treating chronic coughs in patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med* 2014; 53: 1179-82.
- 15) Chan KK, et al. Chronic cough in patients with sleep-disorders breathing. *Eur Respir J* 2010; 35:

- 368-72.
- 16) Sundar KM, et al. Chronic cough and obstructive sleep apnea in community-based pulmonary practice. *Cough* 2010; 6: 2.
  - 17) Sundar KM, et al. A longitudinal study of CPAP therapy for patients with chronic cough and obstructive sleep apnea. *Cough* 2013; 9: 19.
  - 18) Peppard PE, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adult. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1006-14.
  - 19) Palombini BC, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116: 279-84.
  - 20) Wang TY et al. Chronic cough and obstructive sleep apnoea in a sleep laboratory-based pulmonary practice. *Cough* 2013; 9: 24.
  - 21) Paulsen FP, et al. Upper epithelial structural changes in obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 501-9.
  - 22) Kimoff RJ, et al. Increased upper airway cytokines and oxidative stress in severe obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2011; 38: 89-97.
  - 23) Fortuna AM, et al. Airway and alveolar nitric oxide measurements in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2011; 105: 630-6.
  - 24) Kerr P, et al. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992; 101: 1539-44.
  - 25) 有村 健, 他. 睡眠時無呼吸症候群とGERD. *呼吸器内科* 2012; 21: 427-33.
  - 26) Lee KK, et al. Cough and sleep. *Lung* 2010; 188: S91-4.
  - 27) Brzecka A, et al. Suppression of chronic nocturnal cough during continuous positive airway pressure (CPAP) treatment in a patient with asthma and obstructive sleep apnoea syndrome. *Pneumonol Alergol Pol* 2011; 79: 121-6.

## Abstract

### Chronic cough and obstructive sleep apnea syndrome

Naoko Yokohori and Hideki Katsura

Division of Respiratory Medicine, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

The most common causes of chronic coughs with normal chest radiograph and pulmonary function test findings include cough variant asthma (CVA), gastroesophageal reflux disease (GERD), upper airway cough syndrome (UACS), postnasal drip syndrome (PNDS), and the use of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Although the current diagnostic and treatment guidelines for chronic cough attempt to rule out such conditions, a significant proportion of chronic coughs remain unexplained. In recently reported cases of chronic cough in which obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) was concomitantly diagnosed, continuous positive airway pressure (CPAP) therapy was found to improve the patients' coughs. Although the current guidelines for chronic cough include no tests for the diagnosis of OSAS, this disease is increasingly being recognized as a cause of chronic cough. This review describes clinical evidence of chronic cough associated with OSAS and the usefulness of CPAP for the management of OSAS-induced chronic cough.