## = 総 説

# 慢性咳嗽の診断と治療

## 新 実 彰 男\*

### 1. はじめに

咳は患者が医療機関を受診する動機として最も 頻度が高い症状である。特に近年は、持続する咳 を訴えて受診する患者の増加が、アレルギーや呼 吸器の専門外来、プライマリケアの場の両者で指 摘されている。このような背景のもと、欧米の諸 学会と前後して2005年に日本呼吸器学会から「咳 嗽に関するガイドライン」が発刊され、2012年に は第2版の発表に至った<sup>1)</sup>。筆者は初版のガイド ラインから作成委員を務めてきた。

咳はほぼ全ての呼吸器疾患が原因になり得る し、肺癌などの重篤な疾患が咳を契機に発見され ることもある。これらを見落とさないことは重要 で、2~3週以上続く咳を訴える患者ではスクリ ーニング検査として胸部 X 線写真を撮影するが、 大多数の例は異常を示さない。かつてはこのよう な患者を、上気道炎、気管支炎、神経性咳嗽など として、感冒薬、鎮咳去痰薬、抗菌薬などの投与 で経過観察する場合が少なくなかった。「生命に 関わるような病気は否定されたから心配はない」 などと説明し、漫然と処方を継続するも効果は乏 しく、患者はしつこく続く咳に悩まされた。しか し近年は QOL に対する意識が高まり、「たかが 咳」にもきちんとした対応を求められている。臨 床研究の進歩に伴って、ガイドラインもよりエビ デンスに基づくものに整備されつつある10。

本稿では特に8週間以上持続する慢性咳嗽への 対応を中心に概説する。

### 2. 持続期間による咳の分類

ガイドラインでは3週以内の咳を急性咳嗽、8週以上持続する咳を慢性咳嗽、中間の3~8週の咳を遷延性咳嗽と分類している(図1)<sup>11</sup>。急性咳嗽の多くは上気道炎や上気道炎後に咳だけが残る感染後咳嗽であるが、持続期間が長くなるとこれらの頻度は減少する。遷延性咳嗽では感染後咳嗽が最多の疾患であるが、慢性ではその頻度は低く、多彩な疾患が原因となる<sup>11-5</sup>)。

ただし特に第一線の診療の場では、例えば咳喘息の患者が1-2週の発症早期に受診することも多く、持続期間が短くても遷延性・慢性咳嗽の原因疾患を念頭におく必要がある。実際には発症後早期の咳喘息と感染後咳嗽の鑑別が問題となるケースが多い。

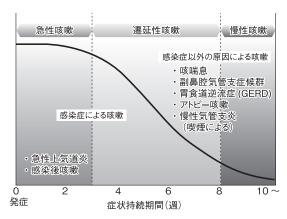


図1 症状継続期間と感染症による咳嗽比率 (文献1を一部修正、加筆)

<sup>\*</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 (にいみ・あきお)

## 3. 初期診療のポイント (図2)6)

長引く咳を訴えて患者が受診したら、まず胸部 X線を撮影し発熱、血痰などの随伴症状や身体所 見にも注意して、肺炎、肺癌、間質性肺炎、肺結 核、肺塞栓症などの重篤化し得る疾患を慎重に除 外する。血液検査上の炎症反応なども参考にする。 もう1つの大切なポイントは喘息を見落とさない ことである。激しい咳に悩まされその対策を求め ている患者自らが、合併する喘鳴の存在を訴える ことは少なく、喘鳴症状の有無を特に夜間や早朝 に重点を置いて丁寧に問診する必要がある。また 胸部聴診時には強制呼出を行わせ、呼気終末のわ ずかな喘鳴も聴きとるように心掛ける。これらで 喘鳴が確認されれば喘息の可能性が高い。喘息で あれば吸入ステロイド薬 (ICS) を中心とする治 療により改善が期待できる。ただし心不全や COPD などの可能性にも留意する。喘息患者は 昼間の外来診察時には症状が軽快していることが 多いので、聴診で喘鳴が聴取されないから「喘息 ではない」とか「喘息は安定している」などと断 定してはならない。自覚症状としての深夜や早朝 の喘鳴を丁寧に聞き出すよう心掛ける。

実診療で特に問題となるのは、長期間咳が持続するが胸部 X 線の異常や喘鳴を呈さない一見すると診断が困難な病態、いわば「狭義の」遷延性・慢性咳嗽であり、ガイドラインの主眼もそこに置かれているが、そこに至る前のステップとして上記の認識は重要である。

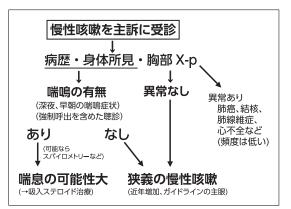


図2 慢性咳嗽初期診療の進め方(文献6)

## 4. 診断と治療の基本的な考え方

咳は症候名であって病名ではない。遷延性・慢性咳嗽の原因診断は、病歴と、可能な範囲で行う検査所見から疑い診断(治療前診断=目星)をつけるが、それで確定する訳ではない。疑った疾患に対する特異的な治療を行って、それが奏効したら初めて診断が確定する(治療後診断)(表1)<sup>6</sup>。

#### 表1 慢性咳嗽の原因診断(文献6)

### 治療前診断

…疑い診断

- 1次的砂0 •病歴
- 身体所見
- 臨床検査
  - 生理学的検査:呼吸機能・可逆性、気道過敏性
  - 血液検査、(誘発) 喀痰検査、呼気中 NO 濃度
  - ・画像診断:胸部・副鼻腔 X-p、CT
  - 上部消化管検査: 内視鏡、食道 pH モニタリング

### 治療後診断

…確定診断

特異的治療により咳嗽が軽快

- 特異的薬物療法
- ・原因の回避(喫煙、ACE 阻害薬)

例えば食道内視鏡で逆流性食道炎が証明されても胃食道逆流症 (GERD) が咳の原因とは限らず、確定診断のためには抗逆流療法によって咳が軽快する必要がある。この認識は種々の検査を施行しにくい実地医家において特に重要であり、病歴を主体に治療前診断をつけたあとは(表2)特異的治療の効果を確実に見極める必要がある(表3)。

咳嗽治療薬は中枢性鎮咳薬(麻薬性・非麻薬 性)と末梢性鎮咳薬に分類されるが、現時点で使

## 表 2 慢性咳嗽の各原因疾患に特徴的(特異的)な病 歴 (文献1)

- ・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**:症状の季節性、咽喉頭のイガイガ感や掻痒感、 アレルギー疾患の合併(特に花粉症)
- 副鼻腔気管支症候群:慢性副鼻腔炎の既往・症状、膿性痰の存在
- ・**胃食道逆流症**:食道症状の存在、会話時・食後・起床直後・ 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)。
- ・**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

用できる疾患特異的な治療薬は全て末梢性の薬剤である(表 4)」。。咳はそもそも気道に侵入する異物や病原体などを排除するための生体防御反応であるが、中枢性鎮咳薬は原因とは無関係に中枢レベルで咳を抑え込む非特異的治療薬であり、防御機構として「必要な咳」をも抑制してしまう。また便秘や眠気といった副作用が少なくない。さらに、咳喘息や GERD などの咳にコデインの最大量を投与しても無効のことがしばしばある。一方で逆にこれらの疾患に中枢性鎮咳薬が奏効すると、原因が明らかにされないままに咳症状だけが改善して、診断がマスクされてしまう懸念もある。従って、できるだけ原因を見極め、原因に応じた特異的治療を行う必要がある」。。

患者の消耗や QOLの低下をもたらす病的な咳の制御は重要であり、咳を速やかに止めたいのが臨床医の心情であるが、中枢性鎮咳薬には上記のような限界や問題点がある。原則として、少なく

### 表 3 慢性咳嗽の各原因疾患の特徴的治療薬(文献 1)

- · 咳喘息: 気管支拡張薬
- ・胃食道逆流症: プロトンポンプ阻害薬またはヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬
- ・副鼻腔気管支症候群:マクロライド系抗菌薬
- ・アトピー咳轍: ヒスタミン H1 受容体拮抗薬
- ·慢性気管支炎:禁煙
- ・ACE 阻害薬による咳:薬剤中止

なお、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬は非特異的鎮咳作用を有する<sup>9)</sup> が、アトピー咳験で著効例が多いことも事実であり、表 IV-2 および表 VI-2 ではアトピー咳嗽の特異的治療薬として挙げた。

### 表 4 咳嗽治療薬の分類(文献1)

## 中枢に作用(中枢性鎮咳薬)=非特異的治療薬 麻薬性 非麻薬性

#### 末梢に作用

特異的治療薬・・・疾患、病態に応じた治療 非特異的治療薬 去痰薬

漢方薬 トローチ、含嗽薬 局所麻酔薬 とも初診時からの中枢性鎮咳薬の使用は明らかな上気道炎または感染後咳嗽の患者や、胸痛、頭痛、肋骨骨折などの合併症を伴い患者のQOLを著しく低下させる乾性咳嗽にとどめることが望ましい<sup>1)</sup>。脳梗塞をはじめとする脳血管障害では咳反射や嚥下反射が障害されて誤嚥を生じやすくなるため、不顕性のものも含めて脳血管障害合併が多い高齢者では誤嚥のリスクを高める中枢性鎮咳薬の使用には特に注意が必要である<sup>1)</sup>。湿性咳嗽の治療は咳自体の抑制ではなく、気道過分泌の抑制と喀出促進であり、中枢性鎮咳薬は痰の喀出を障害して感染症を悪化させるリスクもあるため使用しない。

### 5. 主要な原因疾患

狭義の慢性咳嗽の原因疾患は本邦では咳喘息が最多であり、殆どの報告で約半数を占める<sup>21-41</sup>。 副鼻腔気管支症候群、GERD、アトピー咳嗽、喫煙による慢性気管支炎、感染後咳嗽、ACE 阻害薬による咳嗽などが続く<sup>21-41</sup>。

喘鳴や呼吸困難を伴わず8週以上持続する咳嗽を主訴に筆者の前任地である京都大学呼吸器内科の喘息・慢性咳嗽外来を受診し、胸部 X 線の異常や身体所見で喘鳴などの異常を認めなかった177例から診断確定前に来院しなくなった12例を除外した165例の原因疾患を図3に示す。13例(7.9%)は種々の検査や治療的診断によっても原因不明で

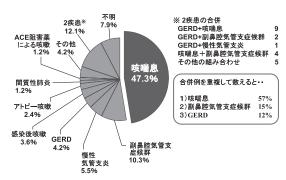


図3 慢性咳嗽の原因疾患(文献6)

京都大学呼吸器内科 喘息・慢性咳嗽外来における2004 年1月~2006年3月の165例(男性71例、女性94例、平均 年齢50.2歳)の内訳を示す。 あった。診断が確定した152例中132例は単一の疾患、20例は2つの原因疾患を有した(GERDと他疾患の合併例が多かった:後述)。後者を重複してカウントすると、咳喘息、副鼻腔気管支症候群、GERDが3大原因疾患となった(図3)<sup>6</sup>。

咳の受容体である迷走神経知覚受容体は下気道 以外にも広範に存在するため、耳鼻咽喉科や循環 器科領域などの非呼吸器疾患によっても咳は生じ うる®。そのことを念頭に置きながらも、まずは 上述した頻度の高い疾患から鑑別を進めて行く。 なお遷延性・慢性咳嗽の原因疾患の多くは乾性咳 嗽を呈するが、副鼻腔気管支症候群と喫煙による 慢性気管支炎は湿性咳嗽を呈することが多い。例 外も存在するが®鑑別の重要なポイントである。

## 6. 各原因疾患の臨床像、病態、治療

### 1) 咳喘息

咳のみを症状とする喘息であり、喘鳴や呼吸困 難を伴わない慢性の咳嗽、気道過敏性亢進、気管 支拡張薬が有効、で定義される10)11)。60%の患者で の主要抗原への感作(特異的 IgE 反応)が証明 されるが、個々の抗原に対する感作の頻度は典型 的喘息と比較して低い12)。呼吸機能検査上、ピー クフロー値や一秒量は通常正常か軽度の低下にと どまるが、末梢気道閉塞はしばしばみられる13。 慢性咳嗽の原因疾患の中で、COPD・慢性気管支 炎を除くと唯一気管支拡張薬 (β刺激薬、テオフ ィリン)が有効な疾患であり、本症の咳が気道攣 縮により生じることが想定される。気道過敏性検 査は限られた施設でしか施行できず、また咳喘息 診断における感受性、特異度は100%ではない14。 咳喘息の診断には気管支拡張薬の効果を確認する ことが重要であり140、他に明らかな原因がなく気 管支拡張薬の使用で咳が改善すれば本症と診断で きる1。喘息と同様に認められる気道の好酸球性 炎症13) (図4)を反映する喀痰の好酸球増多や15)、 その間接的マーカーである呼気中 NO 濃度の上 昇16)は、補助診断法として有用である。基底膜肥 厚(図4)、杯細胞増生、血管新生<sup>17)18)</sup>、CT 画像 の気道壁肥厚19分と喘息で知られる気道リモデリ

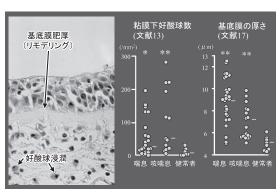


図4 咳喘息における気道炎症、リモデリング

ング所見も認められる。これらの知見から、診断確定後は軽症例を含めた全例での早期からの ICS の長期療法をガイドラインで推奨している<sup>11</sup> (表5、6)。成人例の30%以上にみられる典型的喘息への移行も同治療により防止できる可能性がある<sup>20</sup>。必要に応じて長時間作用型β2刺激薬(吸入、貼付)、ロイコトリエン受容体拮抗薬などを併

表 5 咳喘息の治療開始前の重症度と重症度別治療 指針(文献1)

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	中用量吸入ステロイド 薬(使用できない場合 は LTRA)	中〜高用量吸入ステロイド薬、±LABA または LTRA または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 ロステロイド薬	吸入 SABA 頓用 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)	

LABA:長時間作用性 β.刺激薬; LTRA:ロイコトリエン受容体拮抗薬; SABA:短時間作用性 β.刺激薬

表6 各吸入ステロイド薬の重症度別推奨量(文献1)

一般名 (商品名)	中用量(軽症〜中等症)	高用量(中等症以上)		
BDP-HFA (キュバール)	200~400 µg/日	400∼800 µg/日		
FP-HFA (フルタイドエア)	200~400 µg/日	400~800 µg/日		
CIC-HFA (オルベスコ)	200∼400 µg/日	400∼800 µg/日		
FP-DPI (フルタイドディスカス・ ロタディスク)	200~400 µg/日	400∼800 μg/日		
BUD-DPI (パルミコート)	400∼800 µg/日	800~1,600 µg/日		
MF-DPI (アズマネックス)	200∼400 µg/日	400∼800 µg/日		

用する。ICS と長時間作用型 β 2 刺激薬の配合剤 も有用である。軽症例で ICS が局所副作用で使用 困難かアドヒアランスが保てない場合は、咳喘息 でも抗炎症作用が確認されているロイコトリエン 受容体拮抗薬<sup>21)</sup>を代替薬として使用する<sup>1)</sup>。悪化 時や夜間睡眠に支障をきたすほど咳嗽が激しけれ ば、経口ステロイド薬を短期間使用する<sup>1)</sup>(表 5)。

藤村らが提唱したアトピー素因と関連する咳嗽である100 220。気道過敏性亢進を認めず咳感受性の亢進が認められ、気管支拡張薬が無効といった点で咳喘息とは異なる。誘発喀痰好酸球は増加しているが、好酸球浸潤は喘息や咳喘息とは異なり中枢気道に限局している220。ヒスタミンH1 - 拮抗薬が多くの場合に有効で、効果不十分であればICSを使用する10。喘息への移行は稀で、気道リモデリングの存在も知られないため、咳喘息とは異なり咳が軽快したら一旦治療を中止して良い10。アトピー素因や症状の季節性など病歴は咳喘息と共通する部分が多く、いずれかが疑われたらICS治療を開始しても良いが、予後や治療方針が異なる咳喘息と、経過中のどこかで気管支拡張薬の効果の有無によって鑑別するよう心掛ける10。

### 3) 副鼻腔気管支症候群

2) アトピー咳嗽

副鼻腔と下気道の慢性好中球性炎症を合併する 症候群である¹゚。下気道病変の中でびまん性汎細 気管支炎、びまん性気管支拡張症は胸部 X 線や CT 上特徴的な所見を示す重症型であるが、最も 頻度が高い軽症型の慢性気管支炎型では画像の異 常所見は気道壁肥厚にとどまる190。喀痰は膿性の ことが多く、好中球優位で、培養でインフルエン ザ桿菌や肺炎球菌などがしばしば検出される。副 鼻腔炎症状が乏しい場合もあり、湿性咳嗽例では 画像診断で副鼻腔炎を積極的に検索する。治療の 第一選択は14、15員環マクロライド系抗菌薬の少 量長期療法(1-3ヶ月程度)である(抗菌作用 ではなく抗炎症作用により奏効する)10。慢性副鼻 腔炎にも有効である。まずエリスロマイシン400 -600mg/日を使用し、効果が不十分か下痢など の副作用が出現した場合はクラリスロマイシン 200-400mg/日などの使用を考慮する<sup>1)</sup>。去痰薬 も有効である<sup>1)</sup>。

## 4) 感染後咳嗽

上気道炎後に咳嗽のみが遷延する病態であり、 自然軽快することが診断のポイントである。喀痰 では好中球が優位に認められる。咳喘息など他の 原因による咳嗽もしばしば上気道炎を契機に悪 化、顕在化するので、除外診断が重要である。治 療を要する場合には中枢性鎮咳薬、抗コリン薬、 麦門冬湯、ヒスタミン H 1 拮抗薬などを考慮す る<sup>1)</sup>。先行感染はウィルスの頻度が高いが、近年 特に成人で百日咳感染の増加が指摘されている。

#### 5) GERD

定型的症状である胸灼け、おくびのほか、非定 型的症状として胸痛、嗄声、咳などがみられる。 本邦でも本症に伴う咳嗽が増加している230。 GERD による咳発生には、下部食道括約筋(LES) の一過性弛緩(TLESR)の頻度が増して胃酸の 低 pH が下部食道の迷走神経受容体を刺激し、中 枢を介して反射性に下気道に刺激が伝わる機序 と、逆流内容が上部食道から咽喉頭に到達したり 下気道に誤嚥され直接の刺激となる機序とが想定 されている<sup>23)</sup>。TLESR は立位時や覚醒中に好発 するため、前者の機序による咳は昼間に多く食道 症状を伴いにくい。一方後者には食道裂孔ヘルニ アや亀背などによる恒常的な LES の弛緩が関与 し、食道症状や咽喉頭症状を伴いやすく、臥位で の逆流や夜間の咳の頻度が高い。TLESRは GERD 発生の最も主要な機序であり、前者の臨 床像を呈する患者が実際には多いが、逆流性食道 炎を伴うような比較的重症例ではその他の機序 (下部食道括約筋の圧低下・機能不全、食道胃接 合部の解剖学的障害=食道裂孔ヘルニア)の役割 が大きくなり後者の臨床像を呈する23)。近年は酸 逆流以外の機序(胆汁等の逆流や逆流の物理的刺 激)の関与も重要視されている<sup>24</sup>。

診断には食後や起床直後、上半身前屈、体重増加、会話に伴う咳悪化、咽喉頭症状(咳払い、嗄声など)といった特徴的な病歴<sup>1 3) 25)</sup>や問診票<sup>26)</sup>が参考になる。上部消化管内視鏡は過半数を占め

る内視鏡の異常(びらん)を示さない GERD 患者 を診断できない。24時間食道 pH モニタリングは 酸逆流の有用な証明法であるが、従来の判定基準 (pH<4となる時間の比率)では偽陰性や疑陽 性が多いため、pH と咳症状の関連の観察が推奨 されている270。近年は酸以外の逆流の重要性が認 識されており、それも感知できる pH – インピー ダンスモニタリングが gold standard となってい る240。しかしこれらの検査は普及度が低く侵襲性 が高い。実際には、病歴を中心に疑い(治療前診 断)、第一選択薬のプロトンポンプ阻害薬 (PPI) による咳嗽改善により確定させる(治療後診 断)1)23)。消化管蠕動改善薬の併用も考慮する。生 活指導(肥満、高脂肪食の回避)も重要である。 咳喘息などの他疾患に GERD による咳をしばし ば合併し3)6)23)、咳が逆流を惹起あるいは悪化さ せて悪循環を招く可能性が想定されている<sup>28)</sup>。PPI 治療で一度悪循環を断ち切ると、治療を中止して も長期間無治療で安定することもある。

### 6) 喫煙による慢性気管支炎

喫煙者はしばしば喀痰を伴う咳を訴える。欧米では特に COPD の初発症状として重要視されている。禁煙による咳嗽の改善が治療後診断となる<sup>1)</sup>。

### 7. 診断・治療フローチャート (図 5) (Z 5) (

胸部 X 線で異常を呈する疾患や喘息をまず除外した上で鑑別を進める。病歴は特に重要で、病歴のみから治療前診断を決定し治療を開始できる場合が少なくない。現喫煙者の湿性咳嗽では慢性気管支炎を疑い禁煙を指示する。上気道炎症状が先行し自然軽快傾向があれば、感染後咳嗽を疑って経過観察する。ACE 阻害薬の内服開始後咳嗽が出現していれば薬剤を中止・変更する。GERDの定型症状や食後の咳嗽の悪化があれば PPI 治療を考慮する。慢性副鼻腔炎の既往や症状があり膿性痰を認めれば副鼻腔気管支症候群を疑ってマクロライド療法を考慮する。一方咳喘息、アトピー素因や症状の季節性があれば

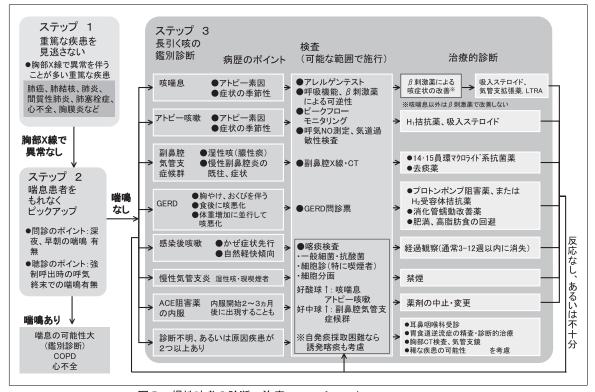


図5 慢性咳嗽の診断・治療フローチャート(文献6、一部修正)

疑えるが病歴のみで両者の鑑別は困難であり、気管支拡張薬への反応性の有無を確認する。治療前診断に従った治療で改善なしあるいは不十分なら、診断が誤っていたり複数の原因があると考えて再度病歴聴取や諸検査を行う。それでも原因が明らかでなければ胸部CTや気管支鏡検査、専門医受診(呼吸器内科、耳鼻咽喉科、消化器内科など)を考慮する。非呼吸器疾患による稀な咳®にも留意する。

## 文献

- 1) 咳嗽に関するガイドライン第2版. 日本呼吸器学会「咳嗽に関するガイドライン」作成委員会(委員長 河野茂)、メディカルレビュー社、2012.
- Niimi A. Geography and cough aetiology. Pulm Pharmacol Ther 2007; 20:383-387.
- 3) Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, et al. Prevalence and clinical manifestations of gastro-oesophageal reflux-associated chronic cough in the Japanese population. Cough 2007 Jan 8; 3:1.
- 4) Fujimura M, Abo M, Ogawa H, et al. Importance of atopic cough, cough variant asthma and sinobronchial syndrome as causes of chronic cough in the Hokuriku area of Japan. Respirology 2005; 10:201-7
- Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. Lancet. 2008 Apr 19; 371(9621): 1364-74.
- 6)新実彰男.慢性咳嗽の実態と診断の進め方.日本小児科学会雑誌2007;111:1535-1544.
- Niimi A, Matsumoto H, Ueda T et al. Impaired cough reflex in patients with recurrent pneumonia. Thorax 2003; 58:152-3.
- Niimi A, Kihara Y, Sumita Y, et al. Cough reflex by ventricular premature contractions. Int Heart J 2005; 46:923-6
- 9) Jinnai M, Niimi A, Ueda T et al. Induced sputum concentrations of mucin in patients with asthma and chronic cough. Chest 2010; 137:1122-9.
- 10) Niimi A, Matsumoto H, Mishima M. Eosinophilic airway disorders associated with chronic cough. Pulm Pharmacol Ther. 2009; 22:114-20
- Niimi A. Cough and Asthma. Curr Respir Med Rev. 2011;
  7:47-54.
- 12) Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Atopic features of cough variant asthma and classic asthma with wheezing. Clin Exp Allergy 2007; 37: 1833-9

- 13) Niimi A, Amitani R, Suzuki K, et al. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. Eur Respir J 1998; 11:1064-9.
- 14) Irwin RS, French CT, Smyrnios NA, et al. Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma. Arch Intern Med 157: 1981 -1987.1997.
- 15) Otsuka K, Niimi A, Matsumoto H, et al. Plasma substance P levels in patients with persistent cough. Respiration. 2011; 82: 431-8.
- 16) Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159:1810-3.
- Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, et al. Airway remodelling in cough-variant asthma. Lancet 2000; 356: 564-5.
- Niimi A, Torrego A, Nicholson AG, et al. Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 565-7.
- 19) Matsumoto H, Niimi A, Tabuena R, et al. Airway wall thickening in patients with cough variant asthma and nonasthmatic chronic cough. Chest 2007; 131:1042-9.
- Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, et al. Prognosis of cough variant asthma: a retrospective analysis. J Asthma 2006: 43:131-5
- 21) Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma. *Respiration* 2012; 83: 308-15.
- 22) Fujimura M, Ogawa H, Yasui M, et al. Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic non-productive cough. Clin Exp Allergy 30:41-7, 2000
- 23) 新実彰男. 咳嗽をきたす疾患の診断と治療:胃食道逆流症. 総合診療58:2116-21,2009.
- 24) Pacheco-Galván A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. Arch Bronconeumol. 2011;47: 195-203.
- Everett CF, Morice AH. Clinical history in gastroesophageal cough. Respir Med 2007; 101: 345-8.
- 26) Jinnai M, Niimi A, Takemura M, et al. Gastroesophageal reflux-associated chronic cough in an adolescent and the diagnostic implications: a case report. Cough. 2008 Jul 15; 4: 5.
- 27) Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006; 129(1 Suppl): 80 S-94 S.
- 28) Ing AJ. Cough and gastro-oesophageal reflux disease. Pulm Pharmacol Ther 2004; 17: 403-13.