

原著

幼児，学童における遷延咳嗽の前方視的検討*

倉持雪穂¹⁾ 長谷川 理¹⁾

要旨 咳嗽が遷延した105例（年齢7.57±3.63歳）を対象にアレルギー，感染症との関連を検討した。遷延咳嗽の原因はアレルギー性鼻炎（60%），百日咳（44%），マイコプラズマ感染（42%）が多く（結果重複例あり），百日咳症例は慢性咳嗽への移行が多かった。以上の結果より，学童期の百日咳予防接種とマイコプラズマの早期診断は，遷延咳嗽の原因疾患の割合を変化させる可能性があると思われる。

はじめに

咳嗽は，小児外来を受診する患児の主訴として最も頻度の高いものの一つで，その持続期間から急性咳嗽（3週未満），遷延咳嗽（3週以上8週未満），慢性咳嗽（8週以上）に分類される^{1,2)}。近年，成人の遷延・慢性咳嗽の原因として，咳喘息，アトピー咳嗽が注目され³⁾，咳喘息には気管支拡張薬，ステロイド吸入が，そしてアトピー咳嗽にはヒスタミンH₁拮抗薬，ステロイド吸入が有効とされている。このためか，最近では小児でも診断を待たずにステロイド吸入や抗アレルギー薬による早期治療が行われる場合も多い。しかし遷延咳嗽の約半数は感染後とされ⁴⁾，この比率は呼吸器感染症の罹患頻度が高い小児ではさらに上昇すると思われる。一般に上気道炎による咳は14日以内に94%が消失し⁵⁾，感染後3週以上咳嗽が続く場合はウイルス以外の病原微生物を考慮すべきとされる²⁾。しかし小児では，これまで遷延咳嗽の原

因を詳細に検討した報告はあまり見当たらない。このためわれわれは，3週以上著明な咳嗽が遷延した小児を対象にその原因を検討した。

I. 対象および方法

平成19年4月～平成21年3月に当科外来を受診した1歳以上の幼児，学童のうち，理学所見にかかわらず3週以上激しい咳嗽が遷延した105例を対象とし，アレルギー，感染症との関連を検討した。アレルギーの有無は気管支喘息，アトピー性皮膚炎で治療を受けている，または耳鼻科検診でアレルギー性鼻炎を指摘，または血液検査（年齢にかかわらず総IgE 250 IU/ml以上）か特異抗原がクラス3以上により判定した。さらに副鼻腔（Caldwell, Waters法）・胸部X線検査と感染症検査（血清検査，鼻腔細菌培養）を行った。副鼻腔炎の診断は，X線所見で異常陰影（上顎洞の白濁や粘膜肥厚像）を認め，かつ感染症検査が陽性のもの（鼻腔培養では，*S. pneumoniae*, *H. influenzae*,

* A prospective study of prolonged cough in children

Key words : 遷延咳嗽, アレルギー, 感染症, 百日咳

1) 西横浜国際総合病院小児科 Yukio Kuramochi, Osamu Hasegawa
〔〒245-8560 横浜市戸塚区汲沢町56〕

表 1 対 象

全体	感染あり*	感染なし	計
アレルギーあり	57 例 (男女比 32 : 25) 54% 8.23±3.70 歳	22 例 (男女比 10 : 12) 21% 5.63±3.35 歳**	79 例 (男女比 42 : 37) 75% 7.51±3.77 歳
アレルギーなし	22 例 (男女比 5 : 17) 21% 7.68±3.25 歳	4 例 (男女比 4 : 0) 4% 8.08±3.42 歳	26 例 (男女比 9 : 17) 25% 7.74±3.20 歳
計	79 例 (男女比 37 : 42) 75% 8.08±3.38 歳†	26 例 (男女比 14 : 12) 25% 6.01±3.41 歳	105 例 (男女比 51 : 54) 7.57±3.63 歳
幼児 (1~5 歳)	感染あり*	感染なし	計
アレルギーあり	18 例 (44%)	12 例 (29%)	30 例 (73%)
アレルギーなし	10 例 (24%)	1 例 (2%)	11 例 (27%)
計	28 例 (68%)	13 例 (32%)	41 例 (100%)
学童 (6~15 歳)	感染あり*	感染なし	計
アレルギーあり	39 例 (61%)	10 例 (16%)	49 例 (77%)
アレルギーなし	12 例 (19%)	3 例 (5%)	15 例 (23%)
計	51 例 (80%)	13 例 (20%)	64 例 (100%)

*細菌培養陽性例は副鼻腔炎症例か CRP 上昇例のみを感染例とした。

**アレルギー/感染症 (+) 群, アレルギー (-)/感染 (+) 群に対し $p < 0.05$ 。

†感染 (-) 群に対し $p < 0.05$ 。

S. aureus, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* が嫌気性菌が検出され, かつ CRP 上昇, 白血球数増加が認められた症例) とした。血清検査は児の全身状態, 受診時期や保護者の採血への理解を考慮し, 単回血清 (発症後 3~7 週に採取) を用いて百日咳抗体価 (細菌凝集法), マイコプラズマ IgM (ImmunoCard Mycoplasma, Meridian Bioscience, Inc., Cincinnati, OH), クラミジア・ニューモニエ抗体 (ELISA 法) を検査した。この際, 検体は患児またはその保護者に検査方法を説明し, 了承を得たうえで採取した (結果的に了承の得られなかったケースはなし)。百日咳検査結果の解釈は「小児呼吸器感染症ガイドライン 2007」の血清百日咳凝集素価診断基準 (単血清) に従い, DPT ワクチン未接種児では流行株 (山口株) 10 倍以上, DPT ワクチン接種歴がある児 (不明の児もこれに含む) は流行株 (山口株) 320 倍以上, もしくは流行株 (山口株)/ワクチン株 (東浜株) 比が 4 倍以上の際に有意な抗体上昇があると判定した。クラミジア・ニューモニエ抗体は, 再感染でも上昇し, また IgM より感度が高いとされる IgA, IgG を検査し^{6,7)}, いずれかが強陽性 (ID>3.0), IgG

と IgA がともに陽性か IgA のみ陽性 (ID>1.1) の場合を感染ありとした。なお胸部 X 線所見で肺炎と診断された 13 症例は予め対象から除外した (軽度の気管支壁の肥厚などの気管支炎所見は対象に含めた)。これらの結果は t 検定で評価し, 平均±標準偏差で表示, $p < 0.05$ で統計学的に有意差ありとした。

II. 結 果

対象 105 例 (1~5 歳 41 例, 6~15 歳 64 例) の年齢は 7.57±3.63 歳 (1.4~15.1 歳), 男女比は 51 : 54 だった。このうち発症後 1~2 週以内に当科を受診したのは 36 例 (幼児 19 例, 学童 17 例) で, 残りの 69 例は他院で処方を受けたが改善なく, 発症後 3 週以上を経過した後に来院した。遷延咳嗽の原因としては, アレルギー+感染症群が 57 例 (54%) と最も多く, アレルギーもしくは感染症の単独群がともに 22 例ずつ (21%), 4 例 (4%) はその原因を明らかにすることができなかった (表 1)。アレルギー単独群は幼児に多い傾向があり, 学童ではその割合は減少した。アレルギーの内訳 (表 2) は, アレルギー性鼻炎が 63 例 (60%), 気

表 2 アレルギーの内訳

全体	感染あり (n=79)	感染なし (n=26)	計 (n=105)
アレルギー性鼻炎	47 例 (59%)	16 例 (62%)	63 例 (60%)
気管支喘息	12 例 (15%)	4 例 (15%)	16 例 (15%)
アトピー性皮膚炎	8 例 (10%)	1 例 (4%)	9 例 (9%)
アレルギー性結膜炎	3 例 (4%)	0 例 (0%)	3 例 (3%)
検査のみ陽性	8 例 (10%)	2 例 (8%)	10 例 (10%)
幼児 (1~5 歳)	感染あり (n=28)	感染なし (n=13)	計 (n=41)
アレルギー性鼻炎	16 例 (57%)	8 例 (62%)	24 例 (59%)
気管支喘息	1 例 (4%)	3 例 (23%)	4 例 (10%)
アトピー性皮膚炎	1 例 (4%)	0 例 (0%)	1 例 (2%)
アレルギー性結膜炎	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
検査のみ陽性	1 例 (4%)	2 例 (15%)	3 例 (7%)
学童 (6~15 歳)	感染あり (n=51)	感染なし (n=13)	計 (n=64)
アレルギー性鼻炎	31 例 (61%)	8 例 (62%)	39 例 (61%)
気管支喘息	11 例 (22%)	1 例 (8%)	12 例 (19%)
アトピー性皮膚炎	7 例 (14%)	1 例 (8%)	8 例 (13%)
アレルギー性結膜炎	3 例 (6%)	0 例 (0%)	3 例 (5%)
検査のみ陽性	6 例 (12%)	1 例 (8%)	7 例 (11%)

管支喘息が 16 例 (15%)、アトピー性皮膚炎が 9 例 (9%)、血液検査のみ陽性が 10 例 (10%) だった。これらの比率を「感染症あり・なし群」で比較すると、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎には有意差を認めなかった。気管支喘息は両群で同率だったが、幼児で「感染なし群 (アレルギー単独群)」に多いのに対して、学童ではその割合が「感染症あり・なし群」で逆転した。検査のみでアレルギー陽性と判定された症例は、幼児で 3 例 (2 例がスギに対してクラス 5~6 だが鼻腔所見に乏しく、残りの 1 例は百日咳を合併)、学童で 7 例 (6 例で百日咳合併、1 例はダニ・HD でクラス 6) あった。感染症に関しては百日咳が 46 例 (44%) と最も多く、マイコプラズマ 44 例 (42%)、クラミジア感染 19 例 (18%)、副鼻腔炎 14 例 (13%) がこれに続いた (表 3)。マイコプラズマ感染は幼児・学童を通じてほぼ同率だったが、炎症所見を伴う細菌培養陽性例は幼児に、百日咳・クラミジア感染は学童に多かった。重複感染が示唆された症例は 25 例 (24%) で、幼児・学童群間に有意差はなかった (表 4)。咳の発症時期は、全体では秋、百日咳は春と秋、マイコプラズマとクラミジア感染症は秋~冬に多かつ

た (図)。おのおのの症例には、検査結果に応じて鼻処置やステロイド吸入、抗アレルギー薬、(鎮咳) 去痰薬、気管支拡張薬、抗菌薬投与を行った。アレルギーのみを原因とすると考えられた遷延咳嗽は、頻回の鼻処置や内服処方により比較的早期に消退した。しかし対象 105 例のうち 25 症例が慢性咳嗽に移行した。その内訳は 1~5 歳が 5 症例で、百日咳が 4 例、マイコプラズマ感染が 1 例 (この症例は百日咳検査で東浜/山口株が 640 倍/160 倍) だった。6~15 歳では 20 例が慢性咳嗽を呈し、百日咳が 9 例、近親者に百日咳患者がいるが抗体上昇を認めなかったものが 2 例 (東浜/山口株が 160 倍/160 倍と 40 倍/80 倍)、副鼻腔炎 5 例 (うち 2 例は百日咳、2 例はマイコプラズマ+クラミジア感染、1 例はマイコプラズマ感染を合併)、気管支喘息+マイコプラズマ・クラミジア感染症 1 例、クラミジア感染症 2 例、原因不明 3 例だった。最終的には慢性咳嗽に移行した症例を含む 104 例で咳嗽は消失したが、原因不明の 1 例は現在でも間欠的な咳嗽が続いている。

III. 考 察

遷延する咳嗽の一因として、アレルギーの存在

表 3 感染症の内訳

全体	アレルギーあり (n=79)	アレルギーなし (n=26)	計 (n=105)
百日咳	30 例 (38%)	16 例 (62%)	46 例 (44%)
マイコプラズマ	34 例 (43%)	10 例 (38%)	44 例 (42%)
クラミジア	15 例 (19%)	4 例 (15%)	19 例 (18%)
副鼻腔炎	11 例 (14%)	3 例 (12%)	14 例 (13%)
副鼻腔異常陰影*	15 例 (19%)	10 例 (38%)	25 例 (24%)
細菌培養陽性**	4 例 (5%)	0 例 (0%)	4 例 (4%)
幼児 (1~5 歳)	アレルギーあり (n=30)	アレルギーなし (n=11)	計 (n=41)
百日咳	9 例 (30%)	5 例 (45%)	14 例 (34%)
マイコプラズマ	11 例 (37%)	7 例 (64%)	18 例 (44%)
クラミジア	2 例 (7%)	0 例 (0%)	2 例 (5%)
副鼻腔炎	4 例 (13%)	2 例 (18%)	6 例 (15%)
細菌培養陽性**	4 例 (13%)	0 例 (0%)	4 例 (10%)
学童 (6~15 歳)	アレルギーあり (n=49)	アレルギーなし (n=15)	計 (n=64)
百日咳	21 例 (43%)	11 例 (73%)	32 例 (50%)
マイコプラズマ	23 例 (47%)	3 例 (20%)	26 例 (41%)
クラミジア	13 例 (27%)	4 例 (27%)	17 例 (27%)
副鼻腔炎	7 例 (14%)	1 例 (7%)	8 例 (13%)
細菌培養陽性**	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)

* 鼻腔細菌培養, 血液炎症所見にかかわらず, 副鼻腔 X 線で異常陰影を指摘できた症例.

** 副鼻腔炎の症例は除く.

表 4 重複感染症例 (n=25)

感染*	1~5 歳	6~15 歳	合計
P-M-Sin	3 例	3 例	6 例
P-M-Ch	0 例	3 例	3 例
P-Ch-Sin	0 例	1 例	1 例
P-M	0 例	4 例	4 例
P-Ch	1 例	2 例	3 例
P-Sin	1 例	0 例	1 例
M-Ch	1 例	2 例	3 例
(+H. inf 陽性)			
M-Sin	1 例	1 例	2 例
M-Bac	2 例	0 例	2 例
(H. inf, S. pn 各 1 例)			

*P: 百日咳, M: マイコプラズマ, Ch: クラミジア, Sin: 副鼻腔炎, Bac: 細菌感染

H. inf: H. influenzae, S. pn: S. pneumoniae

は想像に難くない。しかし、では一体どの程度の頻度でアレルギーが関与しているのかを検討した報告は、筆者らの検索では見当たらなかった。今回の検討では、アレルギー 79 例中 63 例がアレルギー性鼻炎をもち、気管支喘息は 16 例だった。望月ら⁸⁾は、慢性咳嗽に合併する耳鼻科疾患の頻

度を 45%、気管支喘息・咳喘息合併を 14%と報告している。今回の検討結果は彼らの報告に類似し、また実際に鼻処置と抗アレルギー薬投与で改善した症例が多かった。これに対し成人の遷延・慢性湿性咳嗽の主因で、また小児でも決して少なくないとされる副鼻腔炎⁹⁾は 14 例 (13%)にとどまった。この要因としては、小児の副鼻腔は未発達で X 線による診断に限界があること、すでに前医で抗菌薬を投与されていた症例も多かったことなどが考えられた (表 3 に示す通り、副鼻腔 X 線所見で異常陰影を認めた症例は 25 例あった)。

西村らは、慢性咳嗽を呈した児を対象に気道過敏性を検査し、その後 8~15 年の間に 45%が気管支喘息に移行したこと、また喘息移行群で気道過敏性が高かったことを報告している¹⁰⁾。これは気道のアレルギー性炎症が咳嗽の長期化に関与する可能性を示すものだが、気道過敏性試験は“咳喘息”、“アトピー咳嗽”の概念とともに小児ではその標準化が不十分である。またアレルギーの指標である総 IgE 値、特異的 IgE 値が高値でも喘息や鼻炎を発症しない児は少なくなく、さらに本検討

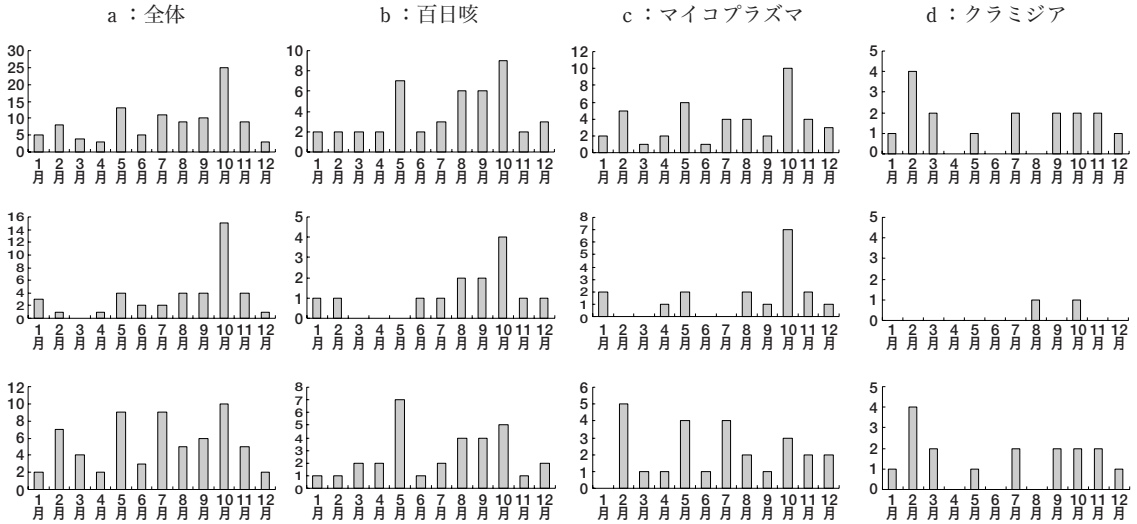


図 症状発症時期 (上段: 全例, 中段: 1~5 歳, 下段: 6~15 歳)

ではアレルギーに感染症を併発し遷延咳嗽を呈したと思われる症例が特に年長児で多く認められた。われわれはこの結果を、気道の発育や痰の咯出能の向上に伴い、年長児では遷延咳嗽の要因がより複合的になっているのではないかと推定している。

感染症の検討では、百日咳が感染後遷延咳嗽の原因として最も多く、マイコプラズマ、クラミジア感染がこれに続いた。Hallander らも、小児遷延・慢性咳嗽の 3 大原因を百日咳 (56%)、マイコプラズマ (26%)、クラミジア (17%) と報告しており¹¹⁾、いずれの結果も百日咳の頻度は成人を対象とした同様の検討結果 (10~30%)¹²⁾をはるかに上回っていた。百日咳感染者は 70~100% の家族内感染を引き起こし、50~80% の学校内感染の原因となる^{13,14)}。一般に百日咳症例ではマクロライド系抗菌薬の投与時期がその後の経過に重要とされるが、予防接種歴のある年長者の百日咳では症状が非特異的で軽いケースも多く、プライマリ・ケアでの診断は困難である^{15,16)}。このため米国 CDC や米国小児科学会は、2005 年より 11~18 歳で、さらに 2007 年からは成人への若年者用抗百日咳混合ワクチン (Tdap) の追加接種を推奨し始めた^{17,18)}。今後わが国でも、早急に全年齢層を対象とした患者サーベイランス (国立感染症研究所感染症情報センターで登録を開始) をとりまとめ、

より予防に重点をおいた百日咳への対策が打ちだされることを期待したい。

最後に、われわれの結果は Hallander らの報告¹¹⁾に比べマイコプラズマ感染の症例が多く、百日咳とクラミジア感染の割合が少なかった。この一因としては、マイコプラズマの診断に IgM 迅速診断キットを用いたことが考えられる。マイコプラズマ IgM 迅速診断キットは、成人に比べ小児の検体で補体結合反応 (CF 法) や粒子凝集法 (PA 法) との相関が良好で、7 病日以降なら単回血清でも診断が可能とされる^{19,20)}。しかし成人を主な対象とした検討では検査特異度が低いとする報告があることや²¹⁾、一度陽性となると持続期間が長いこと²⁰⁾に注意が必要である。さらに今回の検討では、百日咳・クラミジア感染も単回血清検査結果により判定していることや、百日咳凝集法は百日咳菌感染でも上昇しないケースがあること、クラミジア IgG、IgA は IgM に比べ立ち上がりが遅く必ずしも咳嗽の原因と言い切れないこと^{6,7)}なども結果に影響した可能性がある。このためその解釈にあたっては、これらの点にも十分留意する必要があると思われる。

ま と め

遷延咳嗽の主な原因としてアレルギー性鼻炎と百日咳、マイコプラズマ感染症の割合が高かった。しかしこの結果には、本研究が短期間・小規模であること、単回血清を用いて感染症を診断したことなどが影響した可能性がある。このため遷延咳嗽の原因やその治療法、学童期 Tdap ワクチンの導入などを検討するにあたってはさらなる症例の蓄積が必要と思われた。

本研究は日本小児感染症学会第3回研究奨励賞によりサポートされている。

文 献

- 1) 日本呼吸器学会咳嗽に関するガイドライン作成委員会：咳嗽に関するガイドライン，2005
- 2) American College of Chest Physicians：Diagnosis and management of cough executive summary：ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 129：1S-292S, 2006
- 3) 藤村政樹：遷延咳嗽と慢性咳嗽の原因疾患—アトピー咳嗽と咳喘息の病態と治療—。日薬理誌 131：402-405, 2008
- 4) Kwon NH, et al：Causes and clinical features of subacute cough. Chest 129：1142-1147, 2006
- 5) Butler CC, et al：Clinical course of acute infection of the upper respiratory tract in children：cohort study. BMJ 327：1088-1089, 2003
- 6) Miyashita N, et al：Evaluation of serological tests detecting *Chlamydia pneumoniae*-specific immunoglobulin M antibody. Int Med 45：1127-1131, 2006
- 7) Kutlin A, et al：Evaluation of *Chlamydia* immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgA rELISA medac for diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection. Clin Diagn Lab Immunol 4：213-216, 1997
- 8) 望月博之，他：小児のアレルギーと遷延性咳嗽。小児科診療 69：1489-1495, 2006
- 9) 菊池信太郎，他：呼吸器科からみた小児の遷延性咳嗽。小児科診療 69：1497-1501, 2006
- 10) Nishimura H, et al：Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in children with chronic cough. Pediatr Pulmonol 31：412-418, 2001
- 11) Hallander HO, et al：Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae and persistent cough in children. Scand J Infect Dis 31：281-286, 1999
- 12) Güris D, et al：Changing epidemiology of pertussis in the United States：increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. Clin Infect Dis 28：1230-1237, 1999
- 13) 藤森勝也：遷延咳嗽と慢性咳嗽の原因疾患。日薬理誌 131：406-411, 2008
- 14) Bisgard KM, et al：Infant pertussis：who was the source? Pediatr Infect Dis J 23：985-989, 2004
- 15) Yaari E, et al：Clinical manifestations of Bordetella pertussis infection in immunized children and young adults. Chest 115：1254-1258, 1999
- 16) 倉持雪穂，他：単回血清で診断した幼児・学童の百日咳。小児保健研究 67：873-877, 2008
- 17) Committee on infectious disease：Prevention of pertussis among adolescents：recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine. Pediatrics 117：965-978, 2006
- 18) CDC (<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/combo-vaccines/DTaP-Td-DT/Tdap.htm>)
- 19) 布施 闕，他：マイコプラズマ感染症における診断法の問題点。日本呼吸器学会雑誌 45：936-942, 2007
- 20) 片寄雅彦，他：マイコプラズマ感染症診断における IgM 抗体検査の有用性とその限界。日誌誌 108：753-756, 2004
- 21) Beersma ME, et al：Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for Mycoplasma pneumoniae-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies, with PCR used as the “gold standard”. J Clin Microbiol 43：2277-2285, 2005

(受付：2009年1月5日，受理：2009年9月8日)