

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19590713  
 研究課題名（和文） 24時間咽頭食道内pH・インピーダンスモニタリングによる食道咽頭逆流の解析  
 研究課題名（英文） Analysis of esophagopharyngeal reflux using 24-hr ambulatory pharyngoesophageal impedance and pH monitoring  
 研究代表者  
 河村 修（KAWAMURA OSAMU）  
 群馬大学・医学部・助教  
 研究者番号：60292596

## 研究成果の概要（和文）：

プロトンポンプ阻害薬(PPI)治療に反応した慢性咳嗽患者を対象として24時間咽頭食道内インピーダンス・pHモニタリングを施行した。ほとんどの症例において、弱酸性咽頭内気体逆流または酸性・弱酸性の嚥下誘発性食道咽頭逆流の増加を認め、弱酸性・酸性の気体または液体逆流による直接作用により喉頭が傷害され咳嗽が引き起こされている可能性が示唆された。少数の患者においては胃食道逆流と咳嗽との間に有意な関連を認め、胃食道逆流により迷走神経反射を介して間接的に咳嗽が引き起こされていると推測された。

研究成果の概要（英文）：We studied patients with chronic cough who responded to full-dose PPI therapy, in whom 24-hr pharyngoesophageal impedance and pH monitoring was performed. Most patients with chronic cough responding to PPIs had minor acidic gas reflux and/or swallow-induced weakly acidic and/or acidic reflux in the pharynx. A direct effect of acidic mist or acidic liquid refluxing into the pharynx was suggested to be the cause of their chronic cough. In some patients, symptoms may arise indirectly from gastroesophageal reflux via a vago-vagal reflex.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：胃食道咽頭逆流、弱酸性逆流、胃食道逆流症、インピーダンス・pH モニタリング、慢性咳嗽

## 1. 研究開始当初の背景

(1)胃食道逆流症(GERD)の食道外病変として気管支喘息、慢性喉頭炎、慢性咽頭炎、慢性気管支炎、肺線維症、慢性副鼻腔炎、歯牙酸蝕、慢性咳嗽、嘔声など種々の疾患・病態が報告されているが、これらと GERD との因果関係は議論のあるところである。例えば、GERD による慢性喉頭炎、すなわち逆流性喉頭炎患者において 24 時間咽頭食道 pH モニタリングを施行した報告では、疾患と咽頭内酸逆流との間に有意な関連を認めたとする報告が多いが、認めなかったとする報告もあり、また健常者においても咽頭内酸逆流を認めるため、正常と異常との境界が明瞭でなく正常値も確立されているとは言えない。

(2)近年、24 時間咽頭食道内インピーダンス・pH モニタリングにより、逆流性喉頭炎患者において弱酸性咽頭内気体逆流が有意に増加していたと報告されている。おくび(ゲップ)に伴う咽頭内への酸性の霧状の気体逆流が結果として弱酸性の逆流として捉えられ、その直接作用により喉頭が傷害された可能性が示唆されている。

(3)一方、喉頭所見による逆流性喉頭炎の診断に関しても議論のあるところである。肉芽腫や潰瘍などはっきりとした所見があれば診断に問題はないと考えられるが、発赤や浮腫などわずかな変化は健常者にも認められる所見である。これら軽度の所見により診断された場合、逆流による喉頭炎でないものも逆流性喉頭炎と診断され、結果として高用量のプロトンポンプ阻害薬(PPI)治療にもかかわらず改善しない症例が出現している可能性がある。

## 2. 研究の目的

診断に議論のある逆流性喉頭炎患者を対象とするのを避け、逆流性喉頭炎の最も一般的な症状のひとつである慢性咳嗽を有する患者、中でも酸の関与が明らかである PPI 治療に反応した慢性咳嗽患者を対象として 24 時間咽頭食道内インピーダンス・pH モニタリングを施行した。

## 3. 研究の方法

PPI 治療に反応した慢性咳嗽患者(CC 群) 10 名(24-74 歳、男 7 名、女 3 名)、GERD 患者(GE 群)10 名(20-73 歳、男 8 名、女 2 名)、健常ボランティア(C 群)10 名(22-72 歳、男 6 名、女 4 名)に対して 24 時間咽頭食道内インピーダンス・pH モニタリングを施行した。被検者全例に上部消化管内視鏡を施行した。CC 群は LA 分類 grade D1 例、B1 例、A4 例、M4 例、GE 群は grade B1 例、grade A6 例、grade M3 例であった。5 時間以上の絶食の後、食道内圧を施行し、上部食道括約部(UES)と下部食道括約部(LES)の鼻翼からの距離を同定した。咽頭食道内インピーダンス・pH 測定用プローブは ZAI-S62C12E-14E を使用した。データは Sandhill Scientific 社製のインピーダンス・pH モニタリング・システム Sleuth に記録された。被検者は通常と同じ食事を取り、システムに備わったイベント・マーカー・ボタンを押すことにより体位、食事、咳嗽やおくび、胸焼けなどの症状を記録した。測定終了後データはパーソナルコンピュータにダウンロードした後、Sandhill Scientific 社製ソフトウェア BioView (Version 5.1.0)を用いてビジュアル解析した。弱酸性(weakly acidic)逆流は、pH4 未満にはならない pH1 以上の低下と定義した。インピーダンスによる咽頭内および胃食道逆流の定義は、既報のものを用いた。CC 群において胃食道逆流と咳嗽との関連を解析するため、Sifrim らの報告に基づき症状関連確率(symptom association probability, SAP)を算出した。CC 群 6 名において、PPI 全量 8 週間投与後インピーダンス・pH モニタリングを再測定した。症状は F-scale を用いて評価した。

## 4. 研究成果

(1)インピーダンスにて捉えられた咽頭内逆流は、全症例において、気体逆流のみであった。

(2)弱酸性咽頭内気体逆流は CC 群のみに認め(10 例中 8 例、図 1)、他群に比し有意に増

加していた ( $p < 0.05$ , 図 2)。合計で 21 回の弱酸性咽頭内気体逆流を認め、そのうちの 17 回 (81%) が、イベントマーカーでおくびとマークされていた。

(3) 酸性または弱酸性の食道咽頭逆流 (esophagaopharyngeal reflux, EPR) が CC 群においてのみ認められたが (10 例中 8 例、図 3、4)、この逆流は常に近位食道内に酸性の液体または混合逆流が起きている間に嚥下により誘発され生じていた (嚥下誘発性 EPR)。この逆流も他群に比し有意に増加していた ( $p < 0.05$ )。

(4) 以上の逆流は、ほとんどが食後期の立位で生じていた。

(5) CC 群個々の症例を検討すると、CC 群 10 例中計 9 例に酸性または弱酸性の逆流を認めたことになるが、残りの 1 例 (症例 6) では非酸性の逆流のみしか認めなかった。この 1 例と他の 2 例において SAP 陽性であり、胃食道逆流と咳嗽との間に有意な関連を認めた。これらの患者では咳嗽は主に立位で起きていたが、臥位で起きているものも少数認めた。

(6) F-scale は、3 群間で有意差を認めなかったが、喉頭部の違和感を問う質問 7 のスコアは、CC 群において他群に比し有意に高かった ( $p < 0.05$ )。

(7) CC 群 6 名における PPI 全量 8 週間投与後インピーダンス・pH モニタリングでは、嚥下誘発性の酸性と弱酸性 EPR は消失し、弱酸性咽頭内気体逆流は有意に減少し、F-scale のスコアは投与前に比し有意に改善した ( $p < 0.05$ )。

ヘリコバクター・ピロリ感染の減少・食事の欧米化などにより、GERD は日本でもその頻度が増えつつある疾患であり、その食道外合併症で悩む患者も増えつつある。そのうち、慢性咳嗽は酸逆流に加えてウイルス感染、喫煙、飲酒、過度な発声、アレルギーなどいろいろな原因が重なって発症している可能性が示唆されている。今回の研究では、明らかに酸逆流の関与が推測される慢性咳嗽患者での検討であり、酸逆流がどのようにその発症と関連しているかを明らかにする目的で行われた。その結果、慢性咳嗽患者では、咽頭内への弱酸性・酸性の気体逆流や嚥下に伴い誘発された弱酸性・酸性の咽頭内への液体逆流による直接作用により喉頭が傷害され咳嗽が引き起こされている可能性が示された。嚥下時になぜ咽頭内液体逆流が生じるかは、推測の域を脱しないがこれらの患者における咽頭反射の障害が推定されている。

これらの逆流は、強力な胃酸分泌抑制薬である PPI 投与により消失し、それとともに症状も改善しているため、これらの症状の原因であることが示された。

少数の患者においては咽頭内逆流ではなく胃食道逆流と咳嗽との間に有意な関連を認め、胃食道逆流により食道壁が伸展され、それに伴い迷走神経反射を介して間接的に咳嗽が引き起こされている可能性が示唆された。

GERD に伴う慢性咳嗽が逆流の直接作用あるいは間接作用により引き起こされるという仮説は以前から存在したが、実際に一つの研究で両方の現象が捉えられたのは世界で初めてであり、その意義は大きい。

今回認められた弱酸性咽頭内気体逆流または酸性・弱酸性の嚥下誘発性食道咽頭逆流は、そのほとんどが立位でしかも食後期に起きており、胃食道逆流が最も多く認められる食後期・立位で起きている可能性が示唆された。従来、酸による喉頭の傷害は上部食道括約筋圧が低下する夜間就寝時に起こると推定されてきたが、実際にはそうではないことが示された点でも今回の研究成果の意義は大きい。

#### 【今後の展望】

今回の研究で慢性咳嗽患者において酸逆流がその症状の発生にどのように関与しているのかが明らかになったので、今後は GERD の関与が疑われるが PPI 治療に反応しづらい PPI 抵抗性の慢性咳嗽患者を対象に 24 時間咽頭食道内インピーダンス・pH モニタリングを施行し、今回得られた知見と同様な逆流が認められるか検討する。同じような逆流が認められる患者では、酸以外の原因の比率が高い、PPI の用量不足、などが推測される。PPI 増量によって症状が改善することが分かれば患者にとって利益となる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 5 件)

① 河村 修、非酸逆流の意義と治療戦略、第 6 回日本消化管学会、2010.2.20、福岡国際会議場 (福岡)

② 河村 修、弱酸性 (weakly acidic) 咽頭内気体逆流と酸性・弱酸性の嚥下誘発性咽頭内逆流は、PPI に反応した慢性咳嗽患者において有意に増加していた、第 14 回 GERD 研究会、2009.11.21、東京

③河村 修、Weakly acidic pharyngeal gas reflux and GERD-related chronic cough -24-hr esophago-pharyngeal impedance and pH monitoring in Japanese population. 9th World Congress, OESO, 2008.4.6-9, Monaco

④河村 修、24 時間インピーダンスpHモニタリングによるGERD関連慢性咳嗽患者の食道咽頭逆流の評価、第 59 回日本気管食道科学会総会、2007.11.1、群馬県民会館（前橋）

⑤河村 修、24 時間インピーダンスpHモニタリングによるGERD関連慢性咳嗽患者の食道咽頭逆流の評価、第 61 回日本食道学会学術集会、2007.6.21、パシフィコ横浜（横浜）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

河村 修 (KAWAMURA OSAMU)

群馬大学・医学部・助教

研究者番号：60292596

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

