

症 例

胃食道逆流に伴う慢性咳嗽の1例

松本 久子¹⁾ 新実 彰男¹⁾ 佐藤 晋^{1,2)} 岸 清彦³⁾

要旨：症例は29歳の女性で、主訴は3年以上持続する乾性咳嗽。気管支喘息を疑われ、高用量の吸入ステロイドや気管支拡張薬、経口ステロイドを投与されたが改善せず当院に紹介された。消化器症状としてはおくびを自覚するのみであり、胃食道内視鏡でも逆流性食道炎の所見を認めなかったが、食道内24時間pHモニタリングでpHが4以下となる時間が全体の31%(正常値の7~8倍)と、有意な酸の逆流を確認した。他に明らかな咳嗽の原因を認めず、プロトンポンプ阻害薬の投与にて咳嗽の著明な改善を得、胃食道逆流(GER)による慢性咳嗽と診断した。カプサイシンによる咳感受性も治療後低下した。欧米ではGERは慢性咳嗽の主要な原因疾患の一つと認識されているが、本邦ではこれまでその頻度は低いと考えられていた。近年は本邦でもGER自体の増加が報告されており、慢性咳嗽の鑑別診断においてGERによる咳嗽の可能性を念頭におく必要がある。

キーワード：慢性咳嗽、胃食道逆流、カプサイシン咳感受性、食道内pHモニタリング、気管支喘息

Chronic cough, Gastroesophageal reflux, Capsaicin cough sensitivity, Esophageal pH monitoring, Bronchial asthma

はじめに

慢性咳嗽は日常臨床でよく遭遇する症状であり、その原因病態として欧米では胃食道逆流(gastroesophageal reflux: GER)が主因の一つと考えられている^{1,2)}。しかしながら、本邦においてはGERによる慢性咳嗽の頻度は低い³⁾⁻⁷⁾。

今回我々は、喘息による咳嗽を疑われるも、吸入・全身ステロイドが無効であり、食道内24時間pHモニタリングの所見、プロトンポンプ阻害薬(PPI)の有効性から、GERによる慢性咳嗽と診断した1例を経験したので報告する。

症 例

症例：29歳女性、看護婦。

主訴：慢性咳嗽。

既往歴：虫垂炎手術(12歳時)。小児期から6歳頃まで明らかな喘鳴はないものの、慢性的に咳嗽があり、小児喘息と診断されたことがある。

家族歴：同胞全てが喘息。母が糖尿病。

喫煙歴：40~50本/日×3年、23歳時から禁煙。

現病歴：平成5年頃から咳嗽が出現し、平成6年第3児妊娠時に咳嗽の増強を自覚した。近医にて喘息と診断され、ステロイド吸入、クロモグリク酸ナトリウムの吸入が開始された。出産後咳嗽は軽快するも、持続するため高用量のステロイド吸入(BDP 1,200 µg/日以上)にテオフィリン内服(600 mg/日)が併用された。平成8年9月頃から、咳嗽がさらに強くなり、経口β₂刺激薬、全身ステロイド(プレドニゾロン 20~30 mg/日等)投与にてむしろ増悪をきたしたため、平成8年10月当院を紹介され精査目的で入院となった。咳嗽に季節性はなく、夜間早朝と食後に強くみられた。また咳嗽が増強してきた1カ月間に3 kgの体重増加があった。喀痰は一日数個喀出していたが全て唾液様であった。おくびを時々自覚していたが、胸やけや後鼻漏の自覚はなかった。またACE阻害薬の内服もしていなかった。

理学所見：身長 160 cm、体重 68 kg、BMI 26.5 kg/m²。体温 36.8。血圧 120/92 mmHg。咽頭、心音・呼吸音には異常を認めなかった。

画像所見：胸部X線・CT検査では異常所見を認めなかった。

一般検査成績：スギに対する特異的IgE抗体が陽性の他、血液生化学検査、血清検査、喀痰所見には特に異常を認めなかった(Table 1)。

肺機能検査：明らかな異常所見は認めなかった(Table 1)。

〒606 8507 京都市左京区聖護院川原町 53

¹⁾ 京都大学医学部附属病院呼吸器内科

²⁾ 国立京都病院呼吸器科

³⁾ 京都大学医学部附属病院消化器内科

現 医療法人 明和病院

(受付日平成 11 年 9 月 13 日)

Table 1 Laboratory data

<u>Peripheral Blood</u>		IgG	1,090 mg/dl	<u>Pulmonary function data</u>	
RBC	440 × 10 ⁴ /mm ³	IgA	205 mg/dl	Prebronchodilator	
Hb	13.4 g/dl	IgM	165 mg/dl	FVC	3.50 L (114.8 %)
Ht	39.7 %	IgE (RIST)	144 U/ml	FEV _{1.0}	3.36 L (112 %)
WBC	6,000 /mm ³	IgE (CAP)		FEV _{1.0%}	96.0 %
neut	60.6 %	H1	1.5 UA/ml	MMF	4.60 L (117.6 %)
eos	1.9 %	D1	0.7 UA/ml	Ṃ ₂₅	3.04 L (112.6 %)
bas	2.2 %	<u>T17</u>	<u>2.0 UA/ml</u>		4.16 L (106.3 %)
lymp	30.8 %	ECP	< 2.0 µg/L		2.38 L (88.1 %)
mono	4.5 %	<u>Blood Gas Analysis</u>			
Plt	29.8 × 10 ⁴ /mm ³	pH	7.44		
<u>Biochemistry</u>		PaO ₂	99.9 Torr		
TP	7.5 g/dl	PaCO ₂	40.0 Torr		
ChE	5,487 IU/L	HCO ₃	25.8 mEq/L		
GOT	16 IU/L	<u>Sputum</u>			
GPT	9 IU/L	Bacteria	: normal flora		
LDH	280 IU/L	Acid-fast bacilli	: Smear (-)		
ALP	73 IU/L		Culture (-)		
T-Bil	0.5 mg/dl	Cytology	: class I		
T-Chol	148 mg/dl		Eosinophil (-)		
BUN	13.6 mg/dl	<u>BALF Recovery 145/200 ml</u>			
Cre	0.5 mg/dl	M	96.4 %		
UA	6.2 mg/dl	Lym	3.6 %		
CRP	0.1 mg/dl				

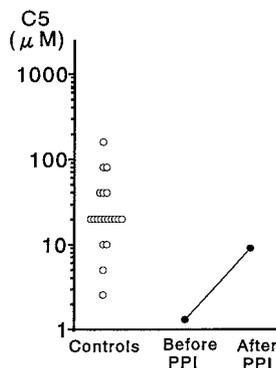


Fig. 1 Results of capsaicin cough receptor sensitivity test before and after treatment with proton-pump inhibitor. C5 was the lowest concentration of capsaicin that elicited at least 5 coughs. C5 values obtained from 20 healthy control subjects (37 ± 3 years of age) are also shown.

臨床経過：鼻炎や副鼻腔炎の有無につき耳鼻科を受診したが，異常所見は指摘されなかった．次にメサコリンに対する気道過敏性検査をアストグラフ法により施行したところ，メサコリンの累積濃度が14.1単位（メサコリン1 mg/ml液の1分間吸入を1単位とする）で呼吸抵抗の上昇がみられ，気道過敏性は軽度亢進していると考えられた．アトピー素因があり，小児喘息の既往があると考えられたことから喘息に伴う咳嗽を疑ったが，β₂

刺激薬（サルブタモール）の定期吸入に明らかな反応はみられず，サルブタモール200 µgの吸入前後でも一秒量の有意な可逆性は認めなかった（Table 1）．気管支鏡検査では可視範囲内に異常を認めず，右下葉区域枝での気管支粘膜生検でも好酸球の浸潤や慢性炎症所見はみられなかった．次にカプサイシンを用いた咳受容体感受性試験を行った．初めにコントロールとして生理的食塩水を60秒間吸入させた後，アストグラフを使って，倍々希釈したカプサイシン溶液（1.22～625 µM）を1.22 µMから15秒間吸入させた後，45秒間生理的食塩水の吸入を行いながら咳嗽の有無につき観察した．この60秒間に誘発された咳嗽数を測定し，咳が5回以上誘発されたときの最低濃度を咳閾値とした．本例では最低濃度（1.22 µM）のカプサイシン溶液で5回以上咳嗽が出現し，咳感受性の著明な亢進が確認された（Fig. 1）．

妊娠時の咳嗽の増強，標準体重の123%の肥満，食後の咳嗽といった病歴から，GERによる慢性咳嗽の可能性が疑われたため，食道胃内視鏡検査を行ったが，食道裂孔ヘルニアや逆流性食道炎の所見はなく，慢性胃炎の所見を認めるのみであった．次いで食道内pHモニター（pH Digitrapper Mark II Gold 6,200, Synetics Medical社，Sweden）で，24時間食道pHモニタリングを行った．一般に，食道pHが4以下になった場合にGERが生じたと判定され，健常人では総測定時間の約4%にGERがみられるに過ぎないが，本症例では31%と通常

Table 2 Acid score obtained by esophageal pH monitoring

	Normal	Before PPI	After PPI
Time pH below 4.0 Total (%)	4.4	31.0	7.0
Time pH below 4.0 Upright (%)	8.4	29.7	8.8
Time pH below 4.0 Supine (%)	3.4	51.8	1.7

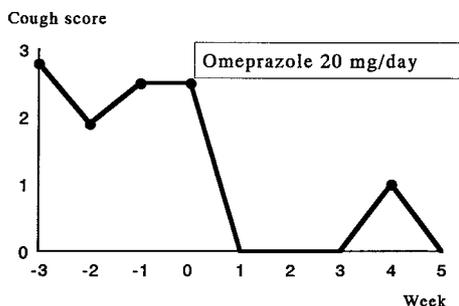


Fig. 2 Changes in cough severity score. Cough symptom severity was recorded using a cough score ranging from no cough (0) to mild (1) moderate (2) or severe (3). The score was recorded twice a day and averaged, and the mean score for each week was calculated.

の7~8倍のGERの存在が明らかとなった (Table 2)。そこでPPIの投与 (オメプラゾール 20 mg/日) を開始したところ、約1週間で咳嗽は消失した (Fig. 2)。咳嗽の程度については、なしを0点、軽いを1点、中位を2点、強いを3点とスコア化して評価した。以上の結果からGERによる慢性咳嗽と確定診断し、退院となった。退院後、食事の変化 (脂肪食の増加)、飲酒、H₂拮抗薬への変更などにて咳嗽が出現し、一時的に増悪をきたしたが、PPIを再使用し、食事・生活指導なども加えたところ改善した。治療開始約1カ月後の食道pHモニタリングの結果は正常よりも依然軽度高値であったが、治療前に比較すると改善し、カプサイシンによる咳感受性も低下した (Fig. 1)。

考 察

1998年、American College of Chest Physicians (ACCP) は慢性咳嗽の診断治療的アプローチをガイドライン化した²⁾。その中で胸部X線に異常がない場合の慢性咳嗽 (3週間以上持続する咳嗽) の主因として、後鼻漏、気管支喘息、GERの3つをあげており、GERによる咳嗽の頻度は20%前後と報告されている。一方本邦では藤村が、8週間以上持続する慢性咳嗽の原因疾患の頻度について検討しているが、咳喘息を含む気管支喘息、アトピー咳嗽、副鼻腔気管支症候群による咳嗽が275例中273例を占めており、乾性咳嗽60例に限れば前2

者によるものが殆どであり、GERによる咳嗽はみられなかった³⁾。また著者らの外来で、8週間以上持続する慢性乾性咳嗽にて1993年から96年に原因精査を行った患者37例 (男性15女性22、平均年齢43歳) の診断は、咳喘息13例、アトピー咳嗽7例、かぜ症候群後の咳嗽5例、気道過敏性を認めないが気管支拡張薬が有効な咳嗽3例、ACE阻害薬による咳嗽2例、後鼻漏1例、GER1例 (本症例)、原因不明5例であった。GERによる咳嗽が欧米に比し頻度が少ない背景には、本邦では欧米に比べてGER自体の頻度が少なく⁸⁾、GERのガイドラインが、本邦では昨年整理されたばかりであること⁹⁾などが関与していると思われる。

本例でも当初喘息が疑われたが、ステロイド投与、気管支拡張薬の吸入・内服は咳嗽に無効であった。咳喘息では気道に好酸球性炎症が存在する¹⁰⁾が、本例では気道壁に好酸球の浸潤を認めなかった。また咳喘息やアトピー咳嗽¹¹⁾¹²⁾でしばしばみられる咳嗽の季節性は明らかでなかった。以上より喘息による咳嗽は否定的であった。テオフィリンは下部食道括約部圧の低下をきたし、GERを増悪させるという報告もあり¹³⁾、GERの可能性がある症例での使用には注意が必要と考えられる。胸やけなどの胃酸の逆流症状があればGERの存在が示唆されるが、IrwinらはGERによる慢性咳嗽症例の66%では、咳嗽以外の症状を認めず、33%でpHモニタリングの所見が唯一の診断根拠であったと示している¹⁴⁾。本例でも食道胃内視鏡所見は正常であり、食道内24時間pHモニタリングで初めて逆流の存在が明らかになった。欧米ではpHモニタリングがGERの診断のgold standardとなりつつあるが、本邦では実施できる施設は限られており、日常臨床においては診断的治療として、PPIやH₂阻害薬が使用される例が少なくないと思われる²⁾。

GERにより慢性咳嗽が生じる機序としては、胃内容物が下気道に誤嚥され、咳受容体を直接に刺激することにより咳嗽が出現するという説 (reflux theory) と、GERにより食道下端に存在する迷走神経末端が刺激され、神経反射を介して咳嗽が出現するという説 (reflex theory) がある。Ingらは食道下端の酸刺激のみで咳嗽の出現を確認しており¹⁵⁾、後者を支持している。また咳嗽のないGER患者でも咳閾値が低下していることが報告されており、GERにより、神経反射を介して咳感受性が亢進

することが推察されている¹⁵⁾¹⁶⁾。本例でも咳感受性の亢進がみられ、従来の報告¹⁷⁾と同様に治療により改善が得られた。

Fujimori らは、GER による慢性咳嗽患者の気管支粘膜生検組織にリンパ球浸潤を認めている⁷⁾。また Boulet らも GER を含む非喘息性の慢性咳嗽患者の気管支粘膜生検で、コントロール群に比較して有意なリンパ球の浸潤を認めたと報告している¹⁸⁾。本例では気管支粘膜生検所見は正常であったが、Boulet らの報告でも個々の症例をみると必ずしも炎症細胞の浸潤が認められるものではなく、神経原性炎症が関与する可能性も含め¹⁹⁾、GER による咳嗽と気道炎症については今後さらに検討する必要があると思われる。

慢性咳嗽は診断に苦慮する場合がしばしばあり、原因不明や、心因性とみなされる症例も少なくないだろう。GER による慢性咳嗽は正しく診断すれば内科的治療で多くの場合軽快すること、本邦でも GER が増加傾向である⁸⁾と考えられていることから、今後慢性咳嗽の鑑別において GER の可能性を常に念頭に置く必要がある。

謝辞：稿を終えるにあたり 24 時間 pH モニタリングについてご助言いただいた京都大学医学部附属病院消化器内科菅田芳孝先生に深謝致します。

文 献

- 1) Irwin RS, Curley FJ, French CL: Chronic cough-the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-647.
- 2) Managing cough as a defence mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114: 133S-81S.
- 3) 藤村政樹: 慢性咳嗽について. *Prog Med* 1997; 17: 184-195.
- 4) 藤森勝也, 鈴木栄一, 荒川正昭: 気管支生検で気管支の慢性炎症所見を認めた, 胃食道逆流による慢性持続性咳嗽の 1 例. *日胸疾会誌* 1993; 31: 1303-1307.
- 5) 西 耕一, 雨宮徳直, 水口雅之, 他: 胃食道逆流による慢性持続性咳嗽の 1 例. *日胸疾会誌* 1995; 33: 652-659.
- 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* 1996; 45: 584-587.
- 7) Fujimori K, Suzuki E, Arakawa M: Clinical features of Japanese patients with chronic cough induced by gastroesophageal reflux. *Allergology International* 1997; 46: 51-56.
- 8) 金子 操, 黒澤 進: GERD の疫学. *Modern Physician* 1999; 19: 1477-1481.
- 9) 本郷道夫: GERD ガイドライン. *Therapeutic Research* 1999; 20: 1659-1669.
- 10) Niimi A, Amitani R, Suzuki K, et al: Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998; 11: 1064-1069.
- 11) Niimi A, Amitani R, Watanabe I, et al: Non-asthmatic seasonal cough in an atopic subject: successful treatment with specific immunotherapy. *JJSB* 1997; 19: 527-530.
- 12) Ogawa H, Fujimura M, Amaike S, et al: Seasonal chronic cough with sputum eosinophilia caused by *Trichosporon cutaneum* (*Trichosporon asahii*). *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 162-165.
- 13) Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M, et al: Effect of theophylline on gastroesophageal reflux in normal adults. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 407-411.
- 14) Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, et al: Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1294-1300.
- 15) Ing AJ, NGU MC, Breslin ABX: Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 160-167.
- 16) Ferrari M, Olivieri M, Sembenini C, et al: Tussive effect of capsaicin in patients with gastroesophageal reflux without cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 557-561.
- 17) McGarvey LPA, Heaney LG, Lawson JT, et al: Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998; 53: 738-743.
- 18) Boulet LP, Milot J, Boulet M, et al: Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 482-489.
- 19) Hamamoto J, Kohroggi H, Kawano O, et al: Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1997; 82: 738-745.

Abstract

Chronic Cough Caused by Gastroesophageal Reflux

Hisako Matsumoto¹⁾, Akio Niimi¹⁾, Susumu Satou²⁾ and Kiyohiko Kishi³⁾¹⁾Department of Respiratory Medicine, Kyoto University²⁾Department of Respiratory Medicine, National Kyoto Hospital³⁾Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,
Kyoto University, 53 Shogoin Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto, 606 8507

We reported a case of chronic cough due to gastroesophageal reflux (GER). The patient was a 29-year-old woman who had suffered from persistent chronic cough for more than 3 years. She had been treated with high doses of inhaled steroids, oral bronchodilators, and oral corticosteroids on a presumed diagnosis of asthma. However, her cough was not alleviated by these treatments, and the patient was referred to our hospital. She did not exhibit typical GER symptoms except for belch. Although esophagoscopy did not disclose reflux esophagitis, esophageal pH monitoring revealed acid reflux 7 to 8 times higher than the reference value. The patient was treated with a proton-pump inhibitor, which markedly alleviated her cough. Chronic cough due to GER was diagnosed. Although the incidence of chronic cough due to GER was thought to be rare in Japan, the findings in our case report underscored the importance of this association to the differential diagnosis of chronic cough.