

## ●症 例

## 慢性咳嗽を主訴とし high-resolution manometry で診断した食道アカラシアの1例

佐野 寛仁<sup>a</sup> 山中 駿<sup>a</sup> 庄司 知隆<sup>b</sup>  
町田 知美<sup>c</sup> 福土 審<sup>b,d</sup> 杉浦 久敏<sup>a</sup>

要旨：症例は61歳男性。慢性咳嗽を主訴に外来を受診し、胸部単純X線写真で食道拡張および胃泡拡大による左横隔膜挙上を認めた。追加問診で体重減少を認め、high-resolution manometryで食道アカラシアの診断に至った。食後臥位回避の指導と胃酸抑制薬の投与で咳嗽は改善した。咳嗽を主訴とする食道アカラシア症例を文献検索・解析すると、体重減少が多く、嚥下困難感が少なく、胸部画像で食道拡張を9割に認めた。慢性咳嗽診療において食道アカラシアは稀であるが、鑑別に挙げるべき疾患である。

キーワード：慢性咳嗽, High-resolution manometry (HRM), 食道アカラシア, 左横隔膜挙上  
Chronic cough, Esophageal achalasia, Left diaphragm elevation

## 緒 言

食道アカラシアは下部食道括約筋 (lower esophageal sphincter: LES) の弛緩不全と、食道体部の正常蠕動波の消失を特徴とする一次性食道運動障害を呈する疾患である。LESが常に収縮した状態となり、食道に残存した食物残渣や液体が貯留し咽喉頭へ逆流することで主症状を呈する疾患である。その詳細な原因は解明されていないものの、Auerbach神経叢内の神経細胞変性あるいは消失により、蠕動運動の消失とLES弛緩不全を起こすことで食道が拡張する。食道内貯留物が気道へと流入し、咳嗽が発生するとされている。食道アカラシア自体が希少疾患であり、慢性咳嗽の原因としても稀な原因である。今回我々は胸部単純X線写真で消化管の異常所見を認め、上部消化管内視鏡検査、食道造影検査とともに、より診断精度の高いhigh-resolution manometry (HRM)にて確定診断に至った。慢性咳嗽を主訴とする食道アカラシアの1例を経験した。本症例が慢性咳嗽の原因精査において食道アカラシアを鑑別に加えることの重要性を理解するための一助になると考え、報告する。

## 症 例

患者：61歳，男性。

主訴：数年間持続した咳嗽。

現病歴：数年間持続していた咳嗽を主訴に、喫煙歴もあることから慢性閉塞性肺疾患の検査を希望し近医を受診した。近医にて呼吸機能検査を行ったが、気流閉塞がないために、精査目的で紹介となった。咳嗽は咳 visual analog scale 50mmの乾性咳嗽であり、食後臥位により顕在化していた。咳込み後の嘔吐や、会話時、食事中、運動、精神的緊張、前屈みなどでの咳嗽増悪は認めなかった。明らかな胸焼けの訴えや嘔声を含めた咽喉頭症状は認めなかった。Fスケール問診票は7点であった(酸逆流症状2点、機能性ディスペプシア症状5点)。

既往歴：44歳 高血圧症。50歳 脂質異常症、高尿酸血症。縦隔、頸部に手術歴や外傷歴はない。鼻・副鼻腔疾患の既往はない。

家族歴：特記事項なし。

常用薬：バルサルタン (valsartan) 80mg, アムロジピン (amlodipine) 5mg, ロスバスタチン (rosuvastatin) 2.5mg, フェブキシostat (febuxostat) 10mg。

生活歴：喫煙40本/日×35年。54歳で禁煙した。常習的な飲酒歴はない。

入院時現症：身長172.7cm, 体重91.5kg, BMI 30.7kg/m<sup>2</sup>, 体温36.5℃, 血圧158/98mmHg, 脈拍65回/分・整。経皮的動脈血酸素飽和度98% (室内気), 副鼻腔の叩打痛は認めない。強制呼吸時も含め肺野に副雑音は聴取しない。腹部は平坦・軟で左季肋部に打診上鼓音を聴取する。腸蠕動音は正常であった。

連絡先：佐野 寛仁

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

<sup>a</sup> 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野

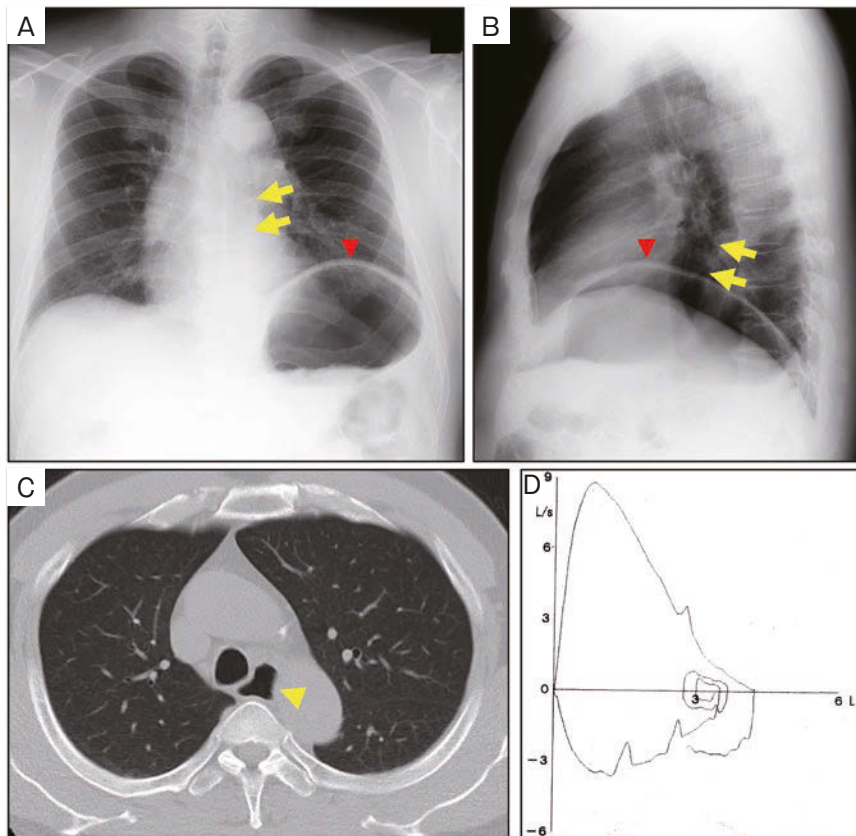
<sup>b</sup> 東北大学病院心療内科

<sup>c</sup> 東北ろうさい病院心療内科

<sup>d</sup> 東北大学大学院医学系研究科行動医学

(E-mail: sendai\_dc\_1231@rm.med.tohoku.ac.jp)

(Received 14 Aug 2020/Accepted 2 Dec 2020)



**Fig. 1** Imaging findings and test result. (A, B) Chest X-ray (CXR) at the first visit to a hospital. CXR showed airspace structure along the aorta (yellow arrows) and left diaphragm elevation (red arrowhead). (C) Computed tomography (CT) at the first visit to a hospital. The lungs were normal. CT showed esophageal dilation (yellow arrowhead). (D) Pulmonary function test result.

初診時血液検査：初診時の血液検査では、白血球数  $5,680/\mu\text{L}$  (好中球数  $3,470/\mu\text{L}$ , リンパ球数  $1,640/\mu\text{L}$ , 単球数  $380/\mu\text{L}$ , 好酸球数  $170/\mu\text{L}$ , 好塩基球数  $20/\mu\text{L}$ ), ヘモグロビン値  $16.1\text{ g/dL}$ , CRP  $0.06\text{ mg/dL}$ , T-SPOT.TB は陰性であった。特異的IgE値は  $121\text{ IU/mL}$  と上昇を認めなかった。

画像所見：胸部単純X線写真では、大動脈に沿った気腔構造物、左横隔膜挙上および胃泡の拡大を認める (Fig. 1A, B)。肺野に異常は認めない。胸部CTでは、肺野や縦隔に異常は認めない。食道の拡張を認めるが、食道胃接合部に明らかな腫瘍や壁肥厚は認められない (Fig. 1C)。胃内に空気が充満している。胃幽門部に明らかな腫瘍や壁肥厚は認めない。

呼吸機能検査 (Fig. 1D)：VC  $4.58\text{ L}$  (%VC  $127.2\%$ ),  $\text{FEV}_1$   $3.57\text{ L}$ ,  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$   $84\%$ , 短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬吸入後の $\text{FEV}_1$ の変化量は  $70\text{ mL}$  ( $1.2\%$ ) であり、可逆性は認めなかった。

外来受診経過：アトピー素因や末梢血好酸球の上昇は認めず、食後臥位による咳嗽出現がみられることより、喘息以外の原因精査から行った。胸部単純X線写真で食

道拡張と左横隔膜挙上を認めるほどの胃泡の拡大があった。問診を追加すると体重減少 (約半年間で  $2.5\text{ kg}$  減少) や嚥下時の固形物の通過障害も自覚していることが判明した。食道アカラシアなどの消化管機能障害を疑い、各種検査結果を待つ間に、ボノプラザン (vonoprazan)  $20\text{ mg}$  の内服開始および食後3時間以内の臥床をしないよう指導したところ、咳嗽症状は同日夜より咳 visual analog scale  $10\text{ mm}$  まで改善した。上部消化管内視鏡検査では、食道粘膜に発赤、びらん、潰瘍等は認められず、軽度の食道裂孔ヘルニアに加え、食道の拡張および蠕動運動の出現低下を認めた。消化器内科専門医に、HRM [米国・Sandhill Scientific社製 High Resolution Impedance Manometry システム InSight G3, カテーテルは内圧センサー  $32\text{ ch}$ , インピーダンスセンサー  $8\text{ ch}$  (4pair) 内蔵のマルチチャンネル解析システム] の実施、評価を依頼した。蠕動により消化管内圧が上昇している部分が赤色で表示されている。正常なHRM画像では嚥下の後に赤色で示される一次蠕動波の出現があり、それに続いてLESの一過性弛緩を認める (Fig. 2A)。本症例では、嚥下の後に一次蠕動波が認められずLESの弛緩障害も認めたために、

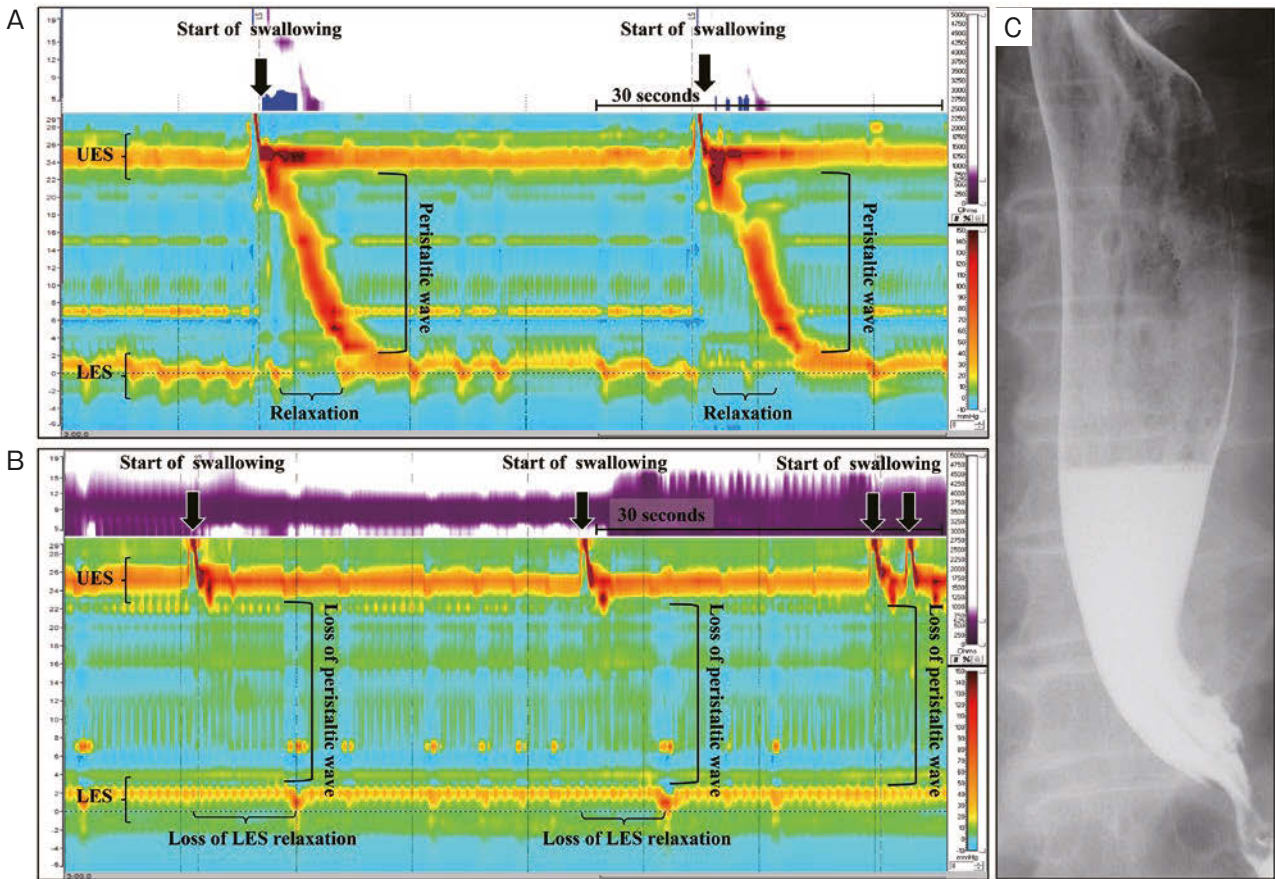


Fig. 2 High-resolution manometry (HRM) and esophagography findings. (A) Normal HRM image. The movement of the esophagus, including the upper esophageal sphincter (UES), could be visualized topographically, and the peristaltic wave could be displayed on a color scale. The relaxation of the lower esophageal sphincter (LES) were also recognized. (B) HRM image of this case. Incomplete relaxation of LES and loss of esophageal peristalsis are indicative of esophageal achalasia. (C) Esophagography. Esophagography revealed dilation of the esophagus and retention of barium.

食道アカラシアと診断した。LES静止平均圧は28mmHgと上昇していた (Fig. 2B)。食道造影検査では、直線型の最大径3.4cmとI度の食道拡張、食道内バリウムの貯留を認めた (Fig. 2C)。食道アカラシアの治療として経口内視鏡的筋層切除術の適応と判断しているが、患者の同意が得られず、現在ポロプラザン20mgの内服および食後3時間以内の臥床をしないよう生活指導をしつつ経過観察をしている。体重減少および嚥下時の固形物の通過障害は残存している。

### 考 察

本症例は慢性咳嗽の主訴で発見された、食道アカラシアの1例である。慢性咳嗽の原因として胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease : GERD) の存在は広く知られているものの、食道アカラシアに起因する慢性咳嗽の頻度は未だ明らかになっていない<sup>1)2)</sup>。その認知度の低さも影響して、症状出現から確定診断に至るまでに数ヶ月～数年を要する症例も多い。国内の食道アカラシ

アの罹患率は10万人年あたり0.81~1.37と稀であるものの、一般人と比較し食道癌のリスクが高いため、その診断と治療は非常に重要である<sup>3)</sup>。胃食道逆流 (gastroesophageal reflux : GER) による慢性咳嗽は reflex theory と reflux theory と呼ばれる2つの機序が知られている。Reflex theoryはLESの一過性弛緩に伴い、食道内停滞物ではなく低pHの胃酸を含んだ胃内容物の逆流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である。一方で reflux theoryは胃からの逆流内容物が上部食道から咽喉頭や下気道に到達し誤嚥を起こすことで咳嗽を生じる機序として知られている<sup>4)5)</sup>。食道アカラシアは、病的なGERはなく、食道内pH、口腔内pHは正常である。同症による咳嗽の機序は明確には明らかになっていないが、食道内貯留物の micro-aspiration と拡張した食道の気管外からの圧迫の関与が示唆されており、GERDによる咳嗽とは機序が異なると推測される<sup>6)</sup>。さらなる検討が必要ではあるが、英国胸部学会の咳嗽ガイドラインにも、一晩で改善する咳嗽はLES

Table 1 Characteristic of achalasia with cough

Age	Sex	Duration of diagnosis (month)	Esophageal dilation detected by imaging	Symptom					History of treatment as asthma	Comorbidity	Treatment	Treatment effect	References
				Cough	Regurgitation	Chest pain	Heart-burn	Dysphagia					
18	M	N/A	CXR	+					+		Heller's myotomy esophagogastronomy	effective	12
83	F	several months	CXR	+	+					+	endoscopic balloon dilatation Botox® injections	N/A	15
72	F	N/A	N/A	+		+	+	+	+		epiphrenic diverticulum POEM procedure	effective	16
88	F	0	CT	+	+						endoscopic balloon dilatation	effective	17
35	M	2	CT	+					+	organizing pneumonia	Heller's myotomy and fundoplication	effective	18
40	F	8	CT	+			+	+		esophageal ulcer, GERD, UACS	pneumatic dilatation	effective	19
9	M	56	none	+	+		+	+	+	esophageal candidiasis, GERD	pneumatic dilatation	effective	20
10	N/A	96	MRI	+	+				+		Heller's myotomy and fundoplication	effective	13
50	M	120	CXR	+	+	+			+		Heller's myotomy and fundoplication	effective	21
61	M	24	CXR	+				+	+	hypertension, hyperuricemia, dyslipidemia, esophageal hiatal hernia	none	N/A	this case

Analysis of the cases with two conditions was performed. One is a case found by a PubMed search using the phrase "achalasia" and "cough" during the period from 2010 to 2020 (accessed on February 24, 2020). The other is a case that presented with cough at the first visit to our hospital. M: male, F: female, N/A: not applicable, CXR: chest X-ray, CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, GERD: gastroesophageal reflux disease, UACS: upper airway cough syndrome, POEM: peroral endoscopic myotomy.

の閉鎖に伴う逆流の関与が明記されている<sup>7)</sup>。本症例では食後の臥位を回避する生活指導日から顕著に咳嗽が改善しており、食後臥床を回避することで食道内容物の咽喉頭への逆流が軽減された可能性が考えられる。一方で胃酸抑制薬も同時に開始しており、胃酸や胃内容物の逆流が咳嗽に関与している可能性もあるが、同原因による咳嗽の改善には時間を要することが多い点や、昼間に多く、発声時や前屈みで増強する典型的なGERによる咳嗽とは異なる点などを考慮すると、食物残渣や液体の食道内停滞および逆流が咳嗽に寄与していたと推察される<sup>8)9)</sup>。

HRMは多数の圧センサーが配置されたカテーテルを用いることで、上部食道括約筋からLESまで食道内圧の時間的、空間的データを同時に測定することができる新たな食道内圧の測定法である。さらに食道全体の圧データを圧トポグラフィとして視覚化することで、定量性も担保しながらより視覚的に結果を判断することができる。HRMの診断能は従来用いられてきた食道造影検査よりも

診断精度が高いことが報告されており、近年使用頻度も増加している<sup>10)</sup>。さらにHRMは嚥下の動態を詳細に示すことができるために、誤嚥性肺炎の発症予測や、誤嚥患者の栄養経路の決定（経口または非経口）にも使用できるという報告もあり、食道アカラシアの診断のみならず呼吸器領域でも応用できる可能性が期待されている<sup>11)</sup>。

PubMedで“achalasia”および“cough”で検索したところ、初診時の症状に咳嗽が含まれていた症例が、2010～2020年の間に本症例を含めて10例報告されていた。咳嗽症状から喘息として加療されていた食道アカラシアの症例も存在した<sup>12)13)</sup>。Pandolfinoらの食道アカラシアの診断や管理に関するメタ解析によると、食道アカラシアの症状として嚥下困難感が90%と高い頻度で存在し、体重減少は10%程度に認められていた<sup>14)</sup>。ところが咳嗽症状を初診時の主訴に含む食道アカラシア症例では、嚥下困難感は40%と頻度が少ない一方で体重減少は70%で認めるなど、通常の食道アカラシアとは異なった特徴を認めた (Table 1)<sup>12)13)15)~21)</sup>。食道アカラシアでは迷走神経

の機能異常が知られており、自律神経毒の一種であるアクリルアミドを犬に投与し作製した食道アカラシア動物モデルでの検討では、迷走神経の神経線維や軸索の変性による神経伝達物質輸送の障害が報告されている<sup>22)</sup>。また、食道と気管の迷走神経のクロストークは咳嗽の発現にその関与が報告されている<sup>23)</sup>。慢性咳嗽を主訴に呼吸器内科を受診する食道アカラシア症例が、一般的な食道アカラシア症例と異なる特徴を有している理由としては、食道拡張の進行に伴い食道を支配する求心性迷走神経が障害されることで嚥下困難感が逆に少なくなり、一方で食道内の食物残渣は増加し、それが気道へと逆流することで咳嗽を生じさせているためと考えられる。それに加えて栄養摂取が減り、体重減少が発生する可能性がある。その他の可能性としては、迷走神経の機能異常や神経可塑性が通常のアカラシアとは異なり、食道気管反射が過敏になっている可能性や、自覚症状として認識しやすい咳嗽症状が前面に出ることで、嚥下困難感の症状がマスクされている可能性が考えられる。本症例でも、咳嗽症状以外の訴えは初診時には認めず、嚥下困難感や体重減少については、closed questionで問診を加えることで明らかとなった。

さらに、本症例は初診時の胸部単純X線写真の異常が消化管の障害を疑うきっかけとなった。咳嗽症状を主訴に含む食道アカラシアの症例報告では、画像について記載がある症例のうち89%に形態学的な食道拡張が指摘でき、本症例でも初診時に食道拡張を認めた。左横隔膜挙上については、左横隔神経麻痺をきたすような器質的な異常は認めず、胃泡の拡大によるものと考えられた。横隔膜の高さは肝臓の位置ではなく、心臓の重量(心尖部の位置)により規定され、右胸心でなければ生理的には左側が低位となる<sup>24)</sup>。本症例では左横隔膜挙上は胃泡の拡大によるものと判断したが、横隔膜の解剖学的位置に異常をきたすほどの胃泡の拡大を認めたことも、消化管の障害を疑うきっかけになった。しかし食道アカラシアは通常であれば胃泡の消失を伴うことが多いとされており、本症例が逆に胃泡の拡大をきたした理由については、呑気症の合併およびLESの弛緩障害により、胃や腸管内に貯留した空気を嚥気として排出できず胃内に過剰停滞している可能性などが考えられるものの、明らかな原因の特定には至っていない。また過去の画像検査を確認することができず、今回の変化がいつから生じていたかは不明であるが、検診でもこれまで異常は指摘されていなかった。

本症例は、胸部単純X線写真で消化管の異常所見を認め、より診断精度の高いHRMで確定診断に至った、慢性咳嗽を主訴とする食道アカラシアの1例である。食後の臥位を禁止する生活指導での咳嗽や呼吸器症状の改善

は、食道アカラシアを示唆する可能性があり、画像検査での食道拡張の有無や体重減少、嚥下困難感などの追加問診にて食道アカラシアなどの他疾患の存在を検索するよう努める必要がある。

謝辞：本症例の英文校正にご協力いただきましたBrent K. Bell氏に深謝いたします。本症例報告は患者より書面で同意を取得し、東北大学病院臨床研究倫理委員会の承認を受けた。

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

## 引用文献

- 1) Kanemitsu Y, et al. Clinical impact of gastroesophageal reflux disease in patients with subacute/chronic cough. *Allergol Int* 2019; 68: 478-85.
- 2) Fujimori K, et al. Clinical features of Japanese patients with chronic cough induced by gastroesophageal reflux. *Allergol Int* 1997; 46: 51-6.
- 3) Sato H, et al. Epidemiological analysis of achalasia in Japan using a large-scale claims database. *J Gastroenterol* 2019; 54: 621-7.
- 4) 日本呼吸器学会咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019作成委員会編. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019. 2019.
- 5) Pearson JP, et al. Review article: reflux and its consequences—the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21-23 April 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1-71.
- 6) Makharia GK, et al. Structural and functional abnormalities in lungs in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 603-8.
- 7) Morice AH, et al. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61 (Suppl 1): i1-24.
- 8) Niimi A. Cough associated with gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Japanese experience. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 47: 59-65.
- 9) Fontana GA, et al. Cough. 3: chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 2003; 58: 1092-5.
- 10) El-Takli I, et al. Clinical diagnosis of achalasia: how reliable is the barium X-ray? *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 335-7.
- 11) Park CH, et al. Ability of high-resolution manometry to determine feeding method and to predict aspiration pneumonia in patients with dysphagia. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1074-83.
- 12) Aydin Ö, et al. Oesophageal achalasia misdiagnosed

- as uncontrolled asthma. *Tuberk Toraks* 2013; 61: 147-51.
- 13) De Pieri C, et al. Tracheomalacia due to esophageal achalasia. *Arch Bronconeumol* 2017; 53: 78-9.
  - 14) Pandolfino JE, et al. Achalasia: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 1841-52.
  - 15) Al-Habbal Y. Cough from megaesophagus. *Aust Fam Physician* 2011; 40: 299-300.
  - 16) Demeter M, et al. Peroral endoscopic myotomy in achalasia and large epiphrenic diverticulum. *Dig Endosc* 2018; 30: 260-2.
  - 17) Kurimoto M, et al. Tracheal compression associated with esophageal achalasia. *Intern Med* 2014; 53: 2753-4.
  - 18) Malek F, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with achalasia: a case report. *Respir Med Case Rep* 2016; 19: 24-6.
  - 19) Kwon HY, et al. A case of chronic cough caused by achalasia misconceived as gastroesophageal reflux disease. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6: 573-6.
  - 20) Pyun JE, et al. Achalasia previously diagnosed as gastroesophageal reflux disease by relying on esophageal impedance-pH monitoring: use of high-resolution esophageal manometry in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015; 18: 55-9.
  - 21) Obradović D, et al. "Stray" achalasia: from gastroenterologist to pulmonologist and back. *Srp Arh Celok Lek* 2016; 144: 85-9.
  - 22) Smith JA, et al. The oesophagus and cough: laryngopharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough* 2013; 9: 12.
  - 23) 中川辰郎, 他. アクリルアミド投与による食道アカラシア様モデルにおける食道運動機能と組織学的評価. *日消外会誌* 1992; 25: 1361-70.
  - 24) Reddy V, et al. What dictates the position of the diaphragm—the heart or the liver? A review of sixty-five cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 687-91.

### Abstract

#### A case of esophageal achalasia presenting with chronic cough diagnosed with high-resolution manometry

Hirohito Sano<sup>a</sup>, Shun Yamanaka<sup>a</sup>, Tomotaka Shoji<sup>b</sup>,  
Tomomi Machida<sup>c</sup>, Shin Fukudo<sup>b,d</sup> and Hisatoshi Sugiura<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>b</sup>Department of Psychosomatic Medicine, Tohoku University Hospital

<sup>c</sup>Department of Psychosomatic Medicine, Tohoku Rosai Hospital

<sup>d</sup>Department of Behavioral Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

A 61-year-old man presented to our hospital because of chronic cough. Chest X-ray showed esophageal dilation and left diaphragm elevation caused by enlargement of the gastric bubble. We made a diagnosis of esophageal achalasia because high-resolution manometry showed impaired esophagogastric junction relaxation and the absence of normal peristalsis. We analyzed 10 cases of esophageal achalasia, including this case, which had chronic cough at the first visit to the hospital. It was revealed that these cases showed more weight loss and less dysphagia compared with common esophageal achalasia and, in many cases (89%), esophageal dilation could be detected by imaging. It is important for clinicians to consider esophageal achalasia as a possible differential diagnosis when a patient presents with chronic cough.