難治性 Laryngopharyngeal Reflux Disease の検討

加藤 崇¹⁾・渡邊 雄介²⁾・牟田 弘³⁾
坂田 義治¹⁾・久保 武²⁾

Refractory Cases in Laryngopharyngeal Reflux Disease (LPRD)

Takashi Kato and Yoshiharu Sakata

(Suita Municipal Hospital)

Yusuke Watanabe and Takeshi Kubo

(Osaka University Graduate School of Medicine)

Hiroshi Muta

(National Osaka Hospital)

Gastroesophageal reflux disease (GERD) which includes otorhinolaryngologic symptoms is called laryngopharyngeal reflux disease (LPRD). Recently, there are refractory cases of GERD and LPRD for which only a proton pump inhibitor (PPI) is effective. In Japan, it is reported that most refractory cases of GERD are aged females and negative cases of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Eight refractory cases of LPRD are reported. The male and female ratio was 1:1. The chief complaint was pharyngeal pain in 3 cases. Reflux esophagitis was found endoscopically in 4 cases and *H. pylori* was negative in all cases. Kyphorachitis was found in females and surgical treatment was performed in 1 case.

Refractory cases of LPRD were similar to those of GERD. In LPRD, refractory cases seen in aged females who respond only to PPI may require other modes of treatment.

Key words : refractory case, LPRD, GERD, PPI, *H. pylori*

はじめに

胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease : 以下 GERD) とは、胃酸が食道内へ逆流することによりさまざまな症状を呈する疾患の総称である。欧米では 1960 年代より胃酸逆流が耳鼻咽喉科領域の症状を起こす原因の一つとして注目されはじめ¹⁾, GERD のなかでも特に耳鼻咽喉科領域の症状を呈したものを laryngopharyngeal reflux disease (以下 LPRD) と呼んでいる。一方、本邦でも 1990 年代より注目されるようになり^{2)~6)}, 最近では「咽喉頭酸逆流症」と呼ぶ動きにある (第 4 回 GERD と咽喉頭疾患研究会, 2001 年 4 月)。

以前, GERD 治療には H₂ 受容体拮抗薬や消化管運動改善薬が使用されていたが, 胃酸分泌を強力に抑える proton pump inhibitor (以下 PPI) の登場によりその治療成績は飛躍的に向上した。現在, GERD 治療は生活指導を基礎とし, PPI 投与を第 1 選択とした step down 療法が主流をなしているが, その反面 PPI 投与でしか症状改善が得られない難治例の存在や *Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) 感染との問題も存在しており, 耳鼻咽喉科医にとっても今後の LPRD 治療上で重要な問題になると考えられる。今回, われわれは耳鼻咽喉科領域の症状を呈した LPRD において PPI 投与でしか症状改善が得られな

1) 市立吹田市民病院耳鼻咽喉科

2) 大阪大学大学院医学系研究科感覚器外科学耳鼻咽喉科

3) 国立大阪病院耳鼻咽喉科

かった 8 症例について検討したので, 文献的考察を加え報告する。

対 象

耳鼻咽喉科領域の症状を呈した LPRD 症例で PPI 投与でしか症状改善が得られなかった 8 症例 (男性 4 例, 女性 4 例) である。なお, 食道胃内視鏡検査 (以下内視鏡検査) の所見分類は 1994 年の第 10 回世界消化器病学会で提唱されたロサンゼルス分類⁷⁾ (以下 LA 分類) を用いて内科医が行った (表 1)。また, 症状を呈するが内視鏡検査で粘膜傷害を認めないものは Grade O として分類した。

結果および症例

年齢 52 ~ 82 歳 (平均 74 歳) で, 主訴は咽頭痛 3 例, 咳嗽 2 例, 異常感 2 例, 嘔声 1 例であった。内視鏡検査は LA 分類で Grade O : 4 例, Grade A : 1 例, Grade B : 2 例, Grade C : 1 例であったが, 同時に生検を施行し, ウレアーゼ法で測定した *H. pylori* 感染については全例陰性であった。身体的特徴は女性全例に円背を認めた。

治療は 1 例 (72 歳, 男性) に外科で腹腔鏡下噴門形成術を施行した。この症例は他の薬剤投与では症状が改善しなかったが PPI 投与では症状が改善したので, PPI 長期投与は保険で認められていなかったが数年間継続していた。しかし, 患者は根治的治療への強い希望を持っていたため内科と外科の協議の上で手術が施行された。術後経過は良好である。ほかの 7 例は PPI 投与を継続した (表 2)。

典型的な 2 症例を提示する。

表 1 ロサンゼルス分類⁷⁾

Grade A	長径が 5 mm 未満の粘膜傷害で, 粘膜ヒダに局限するもの
Grade B	少なくとも 1ヵ所の粘膜傷害の長径が 5 mm 以上で, 別の粘膜ヒダ上に存在する粘膜傷害と互いに連続しないもの
Grade C	少なくとも 1ヵ所の粘膜傷害が 2 条以上の粘膜ヒダに連続しているが, 全周性でないもの
Grade D	全周性の粘膜傷害があるもの
粘膜傷害	正常にみえる周囲粘膜と明らかに区別される白苔あるいは発赤を認める領域
合併症: 食道潰瘍, 食道狭窄, バレット食道の有無	

症例 1 : 82 歳, 女性。

主訴: 咽頭痛。

喉頭所見では披裂間粘膜の肥厚を認めた。内視鏡検査では LA 分類で Grade C を認め, 検査中にも胃酸逆流を認めた。食道造影では仰臥位にて逆流現象を認め, 胸椎レントゲンでは胸椎の圧迫骨折と脊椎後弯を認めた (図 1)。

症例 2 : 78 歳, 女性。

主訴: 咳嗽。

喉頭所見では披裂部の発赤・腫脹を認めたが, 内視鏡検査では LA 分類で Grade O であった。食道造影では左下側臥位にて逆流現象を認め, 胸椎レントゲンでは症例 1 と同様に脊椎後弯を認めた (図 2)。

なお, 2 症例とも PPI 投与でしか症状改善が得られず, 現在まで (症例 1 は 5 年間, 症例 2 は 4 年間) PPI 投与を継続している。

表 2 症例一覧

	年齢	性別	主訴	LA 分類	<i>H. pylori</i>	円背	治療
1	82	女	咽頭痛	C	—	+	P
2	78	女	咳嗽	O	—	+	P
3	77	女	異常感	A	—	+	P
4	78	女	咳嗽	O	—	+	P
5	52	男	嘔声	O	—	—	P
6	71	男	異常感	B	—	—	P
7	82	男	咽頭痛	B	—	—	P
8	72	男	咽頭痛	O	—	—	F

P : PPI 投与の継続 F : 腹腔鏡下噴門形成術

図 1 症例 1 (A : 食道胃内視鏡, B : 食道造影, C : 胸椎レントゲン)
 A : 検査中に認めた胃酸逆流 (上段*), LA 分類 Grade C (下段)
 B : 仰臥位で認めた逆流現象 (*), 食道裂孔ヘルニア (←)
 C : 胸椎圧迫骨折 (←), 脊椎後弯

図 2 症例 2 (A : 食道胃内視鏡, B : 食道造影, C : 胸椎レントゲン)
 A : LA 分類 Grade O
 B : 左下側臥位で認めた逆流現象 (*), 食道裂孔ヘルニア (←)
 C : 脊椎後弯

考 察

GERD の症状には胸やけ・呑酸などの典型的症状と喘息・胸痛などの非定型的症状があり, 耳鼻咽喉科領域の症状は咽喉頭異常感・咽喉頭痛・咳嗽などで非定型的症状に含まれる。症状発現の機序としては嚥下に関係なく下部食道括約部の弛緩が起こる一過性下部食道括約部弛緩 (transient lower esophageal sphincter relaxation : 以下 TLESR) が大きく関与しており, GERD 患者では健常者に比べ TLESR の持続時間が長く, 頻回であるという報告がある⁸⁾。また, われわれは LPRD 患者に対する問診事項として, 胸やけの有無に加え食後の咽喉頭症状の出現あるいは増悪の有無が重要であることを報告した⁶⁾。治療は step down 療法と step up 療法があり, 現在では step down 療法が主流をなしているが, PPI 投与でしか症状改善が得られない難治例も存在し近年問題となっている。

ところで, 高安ら⁹⁾は胸やけや呑酸は GERD の典型的症状であるが重要な疾患と認識されていない場合が多く, 医療機関受診者は有症状者のごく一部に過ぎないことを認識する必要があると報告しており, 難治例の患者が咽喉頭痛などを主訴に耳鼻咽喉科を受診する可能性もあることを示唆している。したがって, 難治例の存在は LPRD 患者を治療するわれわれ耳鼻咽喉科医にとっても重要な問題であると考えられる。

欧米では, GERD は男性に多く肥満とともに増加し食生活習慣の関与が大きいという特徴があり, LPRD 症例では特に胃酸が上部食道まで逆流するため重症化しやすく難治例になりやすいと考えられている。

一方, 本邦では 60 歳までは男性に多いが 60 歳を超えると急激に女性の有病率が多くなり, 高齢者ほど重症化しやすく難治例になりやすいという特徴があり, 成因として閉経後の肥満の増加・骨粗鬆症からの脊椎後弯やそれに伴う食道裂孔ヘルニアの合併の増加・食道運動機能

の低下・痛覚閾値低下による診断の遅れなどが報告されている^{9)~11)} (表 3)。

ところで, GERD 発症における *H. pylori* 感染の関与について, 一般的には *H. pylori* 感染率は低いとされているが本邦では中高年の *H. pylori* 感染率が高いため GERD における *H. pylori* 感染率の低さが際立っているという報告がある¹²⁾¹³⁾。*H. pylori* はらせん状のグラム陰性菌であり¹⁴⁾, 感染すると胃粘膜を萎縮させ, 消化性潰瘍や胃癌発症の危険因子となるため除菌される場合もあるが, 除菌することにより逆に GERD 発症が助長されることも指摘されている。欧米では Labenz ら¹⁵⁾ が十二指腸潰瘍において *H. pylori* 除菌成功群では 25.8% に, 失敗群では 12.9% に逆流性食道炎を認め両群間に有意差があったと報告し, 本邦でも Hamada ら¹⁶⁾ が同様の結果を報告している。また, *H. pylori* には *cag A* 陽性と *cag A* 陰性の 2 種類が存在するが, 藤岡ら¹⁷⁾ は本邦では *cag A* 陽性 *H. pylori* 感染の頻度が高いので除菌後に GERD が新たに発症, または重症化する可能性が高いと報告している。

今回の LPRD における難治例の検討でも 65 歳以上の高齢者に多く, 女性は全例に円背を呈し, *H. pylori* 感染は全例陰性という GERD における難治例の疫学にほぼ一致する結果となった。特に, 症例提示した 2 例は食道裂孔ヘルニアも合併し容易に胃酸逆流を認める重症例であったが, 難治例のなかには内視鏡検査で Grade 0 の症例も多く存在するため必ずしも重症例が難治例ではないことに注意が必要であると考えられた。

ところで, LPRD を起こす機序には直接障害説と迷走神経反射説が考えられているがはっきりした結論には達していない。しかし, 提示した 2 症例では食道造影からかなり上部までの胃酸逆流が認められており, 頻回の逆流による直接障害で重症化し難治例になった可能性が高いと考えられた。

最近, 難治例の起こる機序を考察する上で興味深い論文がいくつか報告されている。Holtmann ら¹⁸⁾ は GERD の PPI 治療効果に対する *H. pylori* 感染について検討しており, PPI 治療効果は *H. pylori* 陽性例の方が陰性例に比べ有意に高いと報告した。また, Peghini ら¹⁹⁾ は PPI 投与中にもかかわらず夜間の胃内 pH が 1 時間以上にわたり 4.0 以下になる nocturnal gastric acid breakthrough (以下 NAB) という現象が存在することを報告した。そして, 欧米では Katz ら²⁰⁾ が NAB は健常者の 68% に, GERD の 80% に認められたと報告しているが, 本邦では Katsube

表 3 本邦における GERD 患者の特徴^{9)~11)}

・ 60 歳以下は男性に多い
・ 60 歳以上では女性に多く, 直線的に増加する
・ 高齢者ほど重症で難治例になりやすい
成因として
・ 閉経後の肥満の増加
・ 骨粗鬆症からの脊椎後弯
・ 前屈み姿勢に関連した食道裂孔ヘルニア合併の増加
・ 食道運動機能の低下
・ 痛覚閾値の低下による診断の遅れ

ら²¹⁾ が健常者について検討し、NAB は 39% に認められ、そのうちの 92% は *H. pylori* 感染が陰性であったと報告している。また、NAB の機序について木下ら²²⁾ は PPI 投与を連日行っても酸分泌の一部は常に存在し、昼間は唾液の緩衝作用により胃内 pH は低下しにくい、夜間は緩衝作用が少ないため胃内 pH が低下しやすいと述べており、*H. pylori* 感染との関係では *H. pylori* の産生する NH₃ が夜間分泌された胃酸を中和させる方向に作用している可能性があると考えられている。今回の検討では NAB の症例があったかどうかは不明であるが、円背を呈していない難治例には NAB も関与している可能性が考えられた。

最後に今回の治療は、男性 1 例に対し内科と外科の協議の上に根治的治療である腹腔鏡下噴門形成術を施行したが、実際は術者の経験などの問題点もあり施行困難であることが多いと考えられる。一方、保存的治療について遠藤ら²³⁾ は難治例で 8 週間の PPI 初期量投与後の継続治療としての PPI 半量投与と H₂ 受容体拮抗薬投与を比較した検討において再発率が PPI は 30.4% に対し H₂ 受容体拮抗薬が 80% と有意差を認めたと報告し、Vigneri ら²⁴⁾ は維持療法で PPI 単独投与より PPI に消化管運動改善薬を併用した方が再発率が低かったと報告している。したがって、PPI 単独維持療法の際は状況に応じて消化管運動改善薬の併用も考慮すべきであると考えられた。また、木下ら²²⁾ は NAB が存在し PPI 治療に抵抗性を示す原因の一つと考えられた場合、夜間眠前に H₂ 受容体拮抗薬常用量の併用投与を行うことが有用であると報告

している (表 4)。

以上、LPRD における難治例の検討をしたが、今後 LPRD を治療する耳鼻咽喉科医にとっても難治例に遭遇する機会は多くなると考えられ、高齢で円背を呈している症例や PPI でしか症状改善が得られない症例では難治例も念頭に置き、PPI 長期維持療法や new step down 療法、場合によっては手術も考慮する必要があると考えられる。手術的治療はさまざまな点で施行困難なことが多いが、最近、PPI 長期投与が保険でも認められるようになり、耳鼻咽喉科医にも先に述べた保存的治療は実践する価値があると考えられた。

まとめ

1. PPI 投与でしか症状改善がみられなかった難治例 8 症例について検討した。
2. 高齢者に多く、女性全例で円背を認めた。内視鏡所見の重症度とは一致しなかったが、*H. pylori* 感染は全例陰性であった。
3. 男性 1 例に腹腔鏡下噴門形成術を施行した。
4. LPRD においても PPI 投与でしか症状改善が得られない症例では難治例も念頭に置き、PPI 長期維持療法や new step down 療法、場合によっては手術も考慮する必要があると考えられた。

本論文の要旨は第 13 回日本喉頭科学会 (2001 年 3 月 16, 17 日、滋賀) において口演した。

参考文献

- 1) Delahunty JE and Cherry J : Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 78 : 1941 ~ 1947, 1968.
- 2) 井上 齊, 山口宏也, 半井英夫, 他 : 下咽頭喉頭所見と逆流性食道炎の関連について. *日気食会報* 46 : 452 ~ 457, 1995.
- 3) 渡邊雄介, 瀬尾 律, 仙波 治, 他 : 咽喉頭異常感症に対するプロトンポンプインヒビターの使用経験. *日気食会報* 46 : 505 ~ 508, 1995.
- 4) 渡嘉敷亮二, 山口宏也, 中村一博, 他 : 下咽頭喉頭所見と胃食道逆流症の関連について. *喉頭* 9 : 162 ~ 166, 1997.
- 5) 田山二郎, 新美成二, 手塚克彦, 他 : 咽喉頭異常感と GERD —Proton Pump Inhibitor を用いた臨床成績—. *耳鼻臨床* 92 : 69 ~ 80, 1999.
- 6) 加藤 崇, 渡邊雄介, 牟田 弘, 他 : 耳鼻咽喉科における Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) の診断—喉頭所見と合併症状の組み合わせによる検討—. *喉頭* 12 : 95 ~

表 4 難治例に対する治療方法^{22) ~ 24)}

1. 腹腔鏡下噴門形成術

短所 : 適応の問題

外科医の経験の有無

施行施設の制限

など

2. PPI 長期維持療法²³⁾²⁴⁾

PPI 初期量

(消化管運動改善薬の併用)

PPI 半量

3. new step down 療法²²⁾

H₂ 受容体拮抗薬
就眠前常用量

PPI 初期量

PPI 初期量

PPI 半量

- 99, 2000.
- 7) Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. : The endoscopic assessment of esophagitis; a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* **111** : 85 ~ 92, 1996.
- 8) Dodds WJ, Hogan WJ, Heim JF, et al. : Pathogenesis of reflux esophagitis. *Gastroenterology* **81** : 376 ~ 394, 1981.
- 9) 高安博之, 三輪 剛 : 逆流性食道炎の疫学. *日本臨床* **58** : 104 ~ 108, 2000.
- 10) 藤本一眞, 岡本多代, 古川徳昭, 他 : 逆流性食道炎の時代的変遷 (その頻度の検討). *胃と腸* **34** : 959 ~ 962, 1999.
- 11) 植竹智義, 藤野雅之 : 加齢変化と老年性疾患. *日本臨床* **58** : 110 ~ 114, 2000.
- 12) 大原秀一, 関根 仁, 飯島克則, 他 : 老年者逆流性食道炎における胃粘膜萎縮と *Helicobacter pylori* 感染の検討. *日消誌* **93** : 235 ~ 239, 1996.
- 13) Asaka M, Kato M, Kudo M, et al. : Atrophic change of gastric mucosa are caused by *Helicobacter pylori* infection rather than aging; studies in asymptomatic Japanese adults. *Helicobacter* **1** : 52 ~ 56, 1996.
- 14) Warren JR and Marshall BJ : Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* **8336** : 1273 ~ 1275, 1983.
- 15) Labenz J, Blum AL, Meining AE, et al. : Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* **112** : 1442 ~ 1447, 1997.
- 16) Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. : High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*; impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* **14** : 729 ~ 735, 2000.
- 17) 藤岡利生, 児玉雅明, 谷口一男 : *H. pylori* と GERD. *クリニシアン* **47** : 39 ~ 42, 2000.
- 18) Holtmann G, Cain C and Malfertheiner P : Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology* **117** : 11 ~ 16, 1999.
- 19) Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, et al. : Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* **93** : 763 ~ 767, 1998.
- 20) Katz PO, Anderson C, Khoury R, et al. : Gastro-oesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* **12** : 1231 ~ 1234, 1998.
- 21) Katsube T, Adachi K, Kawamura A, et al. : *Helicobacter pylori* infection influences nocturnal gastric acid breakthrough. *Aliment Pharmacol Ther* **14** : 1049 ~ 1056, 2000.
- 22) 木下芳一, 足立経一 : Nocturnal gastric acid breakthrough に対する薬物療法. *日本臨床* **58** : 71 ~ 75, 2000.
- 23) 遠藤光夫, 杉原国扶 : 難治症例に対する PPI の長期維持療法. *日本臨床* **58** : 83 ~ 88, 2000.
- 24) Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. : A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* **333** : 1106 ~ 1110, 1995.

原稿受付 : 平成13年 6 月20日
原稿採扱 : 平成13年 8 月15日
別刷請求先 : 加藤 崇
〒564-0082 吹田市片山町2-13-20
市立吹田市民病院耳鼻咽喉科