胃食道逆流症（GERD）による咳嗽

要 旨

咳は、胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease : GERD）の食道外症状の1つである。本邦でのGERDの有病率の増加に伴い、GERD咳嗽も増加傾向で、慢性咳嗽の原因として、咳喘息と共に頻度が高い。一方で、胸やけ等の典型的な食道症状を伴わないことも多く、咳の罹病期間が長期に及び、生活の質を低下させる。診断に難渋すること多いが、Fスケール等の質問票の活用やPPIに加えて消化管運動機能改善薬の併用がGERD咳嗽の診断・治療に対して有用な可能性を述べる。

〔日内会誌 109 : 2124~2131, 2020〕

金光 禎寛

Key words 胃食道逆流症（GERD）、機能性ディスぺプシア（FD）、遷延性/慢性咳嗽

はじめに

日本消化器病学会から発刊されている「胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン2015（改訂第2版）」によると、胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease : GERD）は、『胃食道逆流（gastroesophageal reflux : GER）により引き起こされる食道粘膜傷害と煩わしい症状のいずれかまたは両者を引き起こす疾患であり、食道粘膜傷害を有する「びらん性 GERD」と症状のみを認める「非びらん性GERD」に分類される』と定義されている。GERDは、胸やけ、おくび、呑酸ならびに非心臓性胸痛（2006年モントリオール分類から食道症状に分類）といった典型的な食道症状の他、喘息、咳、咽喉頭違和感/咽喉頭炎、歯牙酸蝕、中耳炎、副鼻腔炎ならび

に睡眠障害等の多岐に亘る食道外症状を呈する¹⁾。食道外症状のみを自覚する患者も多く、GERDによる咳嗽患者の43~75%で食道症状を伴わないとされており¹⁾、そのような患者の診断にしばしば難渋する。また、『心窩部痛や胃もたれなどの心窩部を中心とする腹部症状を呈する疾患』と定義される機能性ディスぺプシア（functional dyspepsia : FD）もGERに合併し、GERDの食道症状・食道外症状の悪化に関与する。本稿では、GERD咳嗽の疫学、機序、特徴ならびに診断に加え、プロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitors : PPI）及び消化管運動機能改善薬のGERD咳嗽に対する治療効果についても述べる。

名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学

Pathophysiology, diagnosis, and management of cough. Topics : V. Gastroesophageal reflux disease (GERD)-related cough.

Yoshihiro Kanemitsu : Department of Respiratory Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Japan.

1. GERD咳嗽の疫学

本邦における上部消化管内視鏡検査で診断される、または症状を伴うGERDの頻度は、欧米に比し、1990年代までは低率であった。しかしながら、食生活の欧米化、胃酸分泌過多、若年者の*Helicobacter pylori*の除菌の普及と感染率の低下ならびに臨床医のGERDに対する理解の向上等もあり、週に1度以上の酸逆流症状の自覚でGERDを定義したときの本邦の有病率は6.5～9.5%と近年増加傾向で、欧米諸国の有病率（10～20%）に近づきつつある²⁾。欧米では、GERDは、喘息、後鼻漏等の上気道疾患と共に、慢性咳嗽の原因として非常に頻度が高い疾患の1つとして古くから知られている一方（5～40%）、我が国を含むアジア諸国においては、慢性咳嗽の原因疾患としてのGERDの頻度は低いとされてきた（0～12%）³⁾。我が国の慢性咳嗽におけるGERDの頻度に関する大規模な疫学調査は存在しないものの、慢性咳嗽の原因としてのGERDは、1990年代前半から2000年代後半の間で、2%から12%へ増加していることが報告されており、欧米でも同様に増加傾向にある³⁾。我々が行った最近の調査では、2012年4月から2018年3月までの6年間に当院の喘息・慢性咳嗽外来を受診した3週以上の咳を主訴に来院した遷延性/慢性咳嗽患者312例（平均年齢50.3歳、女性207例、咳嗽持続期間中央値4.9カ月）のうち、GERD咳嗽は143例であり、全体の45.8%を占めた（図1）⁴⁾。本研究は、単一の咳嗽高次医療機関での疫学調査であるため、結果をそのまま診療所を含めた一般医療機関に当てはめることには注意が必要であるが、一般医療機関でのGERD咳嗽の診断が困難であるために高次医療機関へのGERD咳嗽患者の受診が増加しているという解釈もできるかもしれない。従って、GERD咳嗽は一般内科診療の場においても遭遇する可能性が高い疾患であると言える。

2. GERD咳嗽の発生機序

GERD咳嗽の発生機序として、1) reflux theory, 2) reflex theoryの2つの機序が想定されており、下部食道括約筋（lower esophageal sphincter : LES）圧の低下による胃酸や食道内容物の逆流が咳の発生に関与する⁵⁾。前者は、さらに（1）胃酸や逆流胃内容物の下気道への微小誤嚥、（2）胃酸や逆流胃内容物による咽頭喉頭刺激に分けられるが、両者とも直接胃内容物による刺激により咳が生じる。これらは、食道裂孔ヘルニアや亀背を伴うような恒常的なLES圧の低下の状態により生じやすく、夜間、臥床時に多く、びらん性GERDが多いとされる。しかしながら、下気道への逆流内容物の誤嚥や咽喉頭への酸逆流と咳の関連については、議論の余地が残されている⁵⁾。後者は、一過性のLES圧低下（transient lower esophageal sphincter relaxation : TLESR）で生じやすいとされ、胃酸や胃内容物が下部食道の迷走神経受容体を刺激し、延髄孤束核に存在する咳中枢を介して咳反射が誘発される（食道気管支反射）⁵⁾。TLESRは嚥下や食道蠕動運動を伴わない生理的な現象であり、健常人でも生じるが、病的なTLESRの増加や咳中枢の感受性亢進等がGERによる咳の発生に関与しているかもしれない。近年では、酸逆流に加えて非酸逆流、食道蠕動運動の関与も示唆されている。reflux theoryとは異なり、TLESRが夜間に比し昼間に高頻度に生じることから、咳は日中に多く、非びらん性GERDが多いと言われ、迷走神経反射を介したreflex theoryがGERD咳嗽の主な機序と考えられている。また、咳による経横隔膜圧の上昇、胃食道蠕動の障害等がさらなる酸/非酸、胃内容物の逆流を誘起し、咳を悪化させる悪循環サイクルも示唆されており、生活の質（quality of life : QOL）の低下に関与するかもしれない。実際に、咳喘息または咳優位型喘息患者に吸入ステロイド薬（inhaled corticosteroids : ICS）を開始し、12週後に残存する咳の

図1 名古屋市立大学病院呼吸器・アレルギー内科喘息・慢性咳嗽外来における遷延性/慢性咳嗽の原因疾患の内訳 (文献4より引用・一部改変)

A: 原因疾患の内訳。

B: 複数による原因疾患の内訳。

要因を検討した臨床研究⁶⁾に参加した55例のうち、GERD治療を受けていなかった47例でICSによる治療介入とGER症状の変化を評価したところ、ICSは有意にFスケール (旧版; 後述) で評価した酸逆流症状の改善を認め (図2; Wilcoxon 符号順位検定を用いて解析), 酸症状の改善の程度は咳関連QOLの改善と有意な相関を認めた (Spearmanの順位相関検定を用いて解析, $\rho = -0.36$, $p = 0.012$) (未発表データ)。この結果は、咳嗽とGERの悪循環サイクル³⁾の存在を支持する。

治療 (PPIと消化管運動機能改善薬の併用) による咳の改善に伴って喀痰好中球数と血清/喀

痰サブスタンスPが並行して減少することから、気道的好中球性炎症やそれと連動する神経原性炎症の関与も示唆される⁷⁾。

3. GERD咳嗽の特徴

慢性咳嗽は、しばしば複数の疾患によって引き起こされるが、特にGERDは、他疾患と合併して慢性咳嗽の原因となることが多い。我々が行った疫学調査においても、312例のうち119例で遷延性/慢性咳嗽の原因が複数疾患によるものであり、そのうち106例 (89.1%) がGERD咳嗽と診断され、大半は咳喘息の合併を有して

A: Fスケール合計

B: Fスケール酸逆流症状

C: Fスケール胃運動不全症状

図2 咳優位型喘息/咳喘息患者における吸入ステロイド薬（ICS）によるGER症状の変化

A: Fスケール合計スコア.

B: Fスケール酸逆流症状スコア.

C: Fスケール運動不全症状スコア.

2012年4月から2014年12月までに京都大学医学部附属病院呼吸器内科喘息・慢性咳嗽外来を8週以上続く咳のため受診し、12週間ICSまたはICSと長時間作用性 β_2 刺激薬（long-acting β_2 agonist: LABA）の投与を受けた55例のうち、GERD治療を受けていない47例〔平均年齢53歳、女性29例、平均ICS使用量608 $\mu\text{g}/\text{日}$ （フルチカゾンプロピオン酸換算）、LABA使用26例〕におけるICS開始後のGER症状の変化を評価した。

いた（図1）⁴⁾。単一疾患としても、GERDは咳喘息に次いで2番目に頻度の高い原因疾患であったが（37例）、特に複数疾患によって生じる遷延性/慢性咳嗽の原因に関与していることがわかる（図1）。複数疾患による咳の臨床特徴として、高齢及び咳関連QOLの低下と共に運動不全症状が挙げられる⁴⁾。酸逆流症状や食道運動不全症状の強度は、咳関連QOLの低下や治療による咳の改善までに要する時間と関連しており⁴⁾、食道運動不全症状は、性別（女性）と共に、咳喘息患者の咳関連QOL低下にも寄与している⁸⁾。GERD咳嗽患者は非GERD咳嗽患者に比し、咳の罹病期間が長期に亘り、咳の改善に長時間を要し、咳関連QOLの低下を認め、疾患特異的治療への反応性が不良であった（図3）⁴⁾。一方で、これらの特徴は併存する他の原因疾患の有無で差を認めなかった。また、咳喘息や喘

息で高値を示す呼気NO（nitric oxide）濃度もGERD咳嗽患者では低値であったが（図3）⁴⁾、GERDの有無による肺機能の明らかな差はみられなかった⁴⁾。以上から、GERDは難治性咳嗽の病態に深く関与していることが想定される。

4. GERD咳嗽の診断

GERD咳嗽の誘発因子として、会話、食事、起床、上半身の前屈ならびに体重増加が知られており、胸やけ等の食道症状、咳払いならびに嗔声等の咽喉頭症状を伴うことがある⁹⁾。また、咳込みによる嘔吐、アンジオテンシン変換酵素阻害薬等の咳の原因と考えられる薬剤の服薬がなく、咳喘息や上気道疾患等の咳の原因に対する治療への反応が不十分である場合にも、GERDの合併を疑う⁹⁾。しかしながら、咳が生じる時

図3 GERD咳嗽の特徴 (文献4より引用・一部改変)

- A: 咳の罹病期間.
 B: 咳の改善に要した時間.
 C: 咳関連生活の質 (QOL).
 D: 疾患特異的治療への反応性 (治療有効例).
 E: 呼気一酸化窒素濃度.

間帯や誘発因子のみでは、GERD咳嗽を含めた慢性咳嗽の診断に不十分であることが示されており¹⁰⁾、GERD咳嗽は、PPI、消化管運動機能改善薬ならびに肥満・食生活の改善といったGERに対する治療により、咳が消失または緩和することで確定診断となる⁹⁾。上部消化管内視鏡検査は、びらん所見を伴う場合は有用であるが、びらん所見を呈さない例でも24時間食道pHモニタリングによる酸逆流と咳の関連やPPI内服による咳の消失を認めることから、診断感度は低い。我々が行ったGERD咳嗽におけるPPIと消化管運動機能改善薬の効果の検討において、37例のうち、24例は上部消化管内視鏡検査でびらん

所見を認めなかった⁷⁾。食道内圧検査や酸以外の逆流も感知できるpHインピーダンスモニタリング検査も有用であるが⁹⁾、診断に利用できる一般的な検査ではない。米国胸部学会ガイドラインでは、12週間のPPI、消化管運動機能改善薬の内服によっても咳の改善が得られず、外科治療を考慮する場合、臨床的にGERDの疑いが強く、診断のために積極的な検査を要する場合にこれらの検査が推奨されている⁹⁾。我々の施設では、日常診療において、誘発因子や咳の生じる時間帯に加え、Fスケールによる酸逆流症状またはFD症状の評価を行っている。Fスケールは、Kusanoらによって、2004年に上部消化

管内視鏡検査所見に基づいて考案された質問票で、7項目の酸逆流関連症状（No.1, 4, 6, 7, 9, 10, 12）、5項目の運動不全症状（No.2, 3, 5, 8, 11）の合計12項目の最も頻度の高いGER症状からなる¹¹⁾。2012年に運動不全症状はFD症状と名称が変更、FD症状に2項目（No.13, 14）が新たに追加され、改訂Fスケールは14項目から構成されている。各項目は0点（ない）、1点（まれに）、2点（時々）、3点（しばしば）、4点（いつも）からなり、合計点が高いほどGER症状が強い¹¹⁾。旧版のFスケールを用いたびらん性GERD診断の感度・特異度は、カットオフ値を8点としたとき、感度62%及び特異度59%である¹¹⁾。当科の遷延性・慢性咳嗽患者256例を対象にGERD咳嗽の診断に対するFスケール（旧版）の有用性を検討したところ、カットオフ値7点、感度75%、特異度62%（ $p<0.0001$ 、曲線下面積0.70）と中等度の診断能を有し、患者を末梢血好酸球数 $\leq 150 \mu\text{l}$ の170例に限定すると、同様のカットオフ値で感度79%、特異度65%（ $p<0.0001$ 、曲線下面積0.74）と診断能の向上を認めた¹²⁾。本結果は、Fスケールが日常診療においてGERD咳嗽の診断に補助的に利用できることを示しており、特に末梢血好酸球数低値例で有用である可能性がある。

5. GERD咳嗽の治療

GER治療の第一選択はPPIによる治療であり、米国胸部学会や英国胸部学会のガイドラインによると、GERDによる咳嗽が疑われた場合、3カ月のPPIによる治療が推奨されている⁹⁾。これは、食道症状に比し、咽喉頭症状や咳の改善に時間を要することに起因する。また、食道症状を伴わない場合は、PPIによる単独治療はすべきではないとされている⁹⁾。PPIは高用量から開始することが多いが、PPIのみでは効果が不十分であることも多く、消化管運動機能改善薬の追加投与が必要となることもある⁹⁾。カリウムチャ

ネル競合型酸分泌抑制薬であるボノプラザンも有効性が期待されるが、PPIとの効果を比較した臨床研究は行われていない。GERD咳嗽に対する消化管運動機能改善薬の効果については、ランダム化比較試験で有用性は言及されていないが、PPIとの併用上乗せ効果があることが報告されている⁹⁾。実際に、FD症状が酸逆流症状に比し強い患者では、PPIと消化管運動機能改善薬の併用により、咳の改善を有意に認める（図4）⁴⁾。これは、FD症状がGERD咳嗽の治療標的であり、GERD咳嗽の治療に消化管運動機能改善薬の併用を考慮する必要性を示唆する結果である。また、薬物療法に加え、食事療法（禁酒、チョコレート・高脂肪食・柑橘類・トマト・炭酸飲料の摂取回避、就寝前の飲食禁止）、禁煙ならびに減量等も指導する⁹⁾。欧米では、明らかな酸逆流が確認され、内科治療に抵抗性の場合に外科的治療が行われることもあるが、GERD咳嗽患者への我が国での実施報告はない⁹⁾。

おわりに

まず、3週以上の咳を主訴に患者が来院した場合、ガイドラインに則り、胸部X線撮影を行い、肺がん、肺結核ならびに間質性肺炎等の器質的疾患を除外する⁹⁾。先行感染の有無の確認も重要である。聴診で喘鳴が聴取されれば、咳優位型喘息を疑い、ICSを中心とする抗喘息治療を考慮する。喘息治療を行っても咳が残存する場合、あるいは初診時の時点で喘鳴の有無を問わずに胸やけ等の食道症状の存在、会話時・食後・起床直後・就寝直後・上半身前屈時の悪化、体重増加に伴う悪化ならびに亀背の存在を認める場合、GERD咳嗽の存在または合併の可能性を疑う⁹⁾。この際にFスケールの点数（7点以上）も参考になる可能性がある¹²⁾。FスケールでFD症状スコアが酸逆流症状スコアよりも高値であれば、PPIと消化管運動機能改善薬の併用療法が有用である可能性が高い⁴⁾。もし、末梢血好酸

図4 GERD咳嗽の症状フェノタイプ別の治療反応性 (文献4より引用・一部改変)

GERD咳嗽患者143例を1) 酸逆流症状優位 (Fスケール酸逆流症状4点以上且つ酸逆流症状>運動不全症状, 69例), 2) 運動不全症状優位 (Fスケール運動不全症状2点以上且つ運動不全症状≥酸逆流症状, 52例), 3) 無症候性 (Fスケール酸逆流症状3点以下且つ運動不全症状1点以下, 22例) の3群に分け, 治療反応性について検討した。

A: 3群間比較。

B: 運動不全症状優位群とその他2群の比較。運動不全症状優位52例のうち, 43例でプロトンポンプ阻害薬 (PPI) に消化管運動機能改善薬の併用がみられた。

球数 ($150/\mu\text{l}$ 以下)¹²⁾, 呼気NO濃度 (正常範囲)⁴⁾, 肺機能検査 (正常範囲)⁴⁾が日常診療において実施できる施設であれば, これらも診断の補助に利用できるであろう。特異的な診断方法・検査方法が確立されていないために, GERD咳嗽は診断が困難な疾患の1つではあるが, 問診による咳の誘発因子/時間帯, Fスケール等の

質問票の情報をを用いることで, ある程度, GERDによる咳を疑うことが可能であり, 早期に治療介入を行うことができると考える。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Hom C, Vaezi MF : Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease : diagnosis and treatment. *Drugs* 73 : 1281–1295, 2013.
- 2) Kinoshita Y, et al : Systematic review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Japan. *J Gastroenterol* 46 : 1092–1103, 2011.
- 3) Niimi A : Cough associated with gastro-oesophageal reflux disease (GORD) : Japanese experience. *Pulm Pharmacol Ther* 47 : 59–65, 2017.
- 4) Kanemitsu Y, et al : Clinical impact of gastroesophageal reflux disease in patients with subacute/chronic cough. *Allergol Int* 68 : 478–485, 2019.
- 5) Smith JA, Houghton LA : The oesophagus and cough : laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough* 9 : 12, 2013.
- 6) Kanemitsu Y, et al : Independent factors contributing to daytime and nighttime asthmatic cough refractory to inhaled corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 29 : 30–39, 2019.
- 7) Takeda N, et al : Effect of anti-reflux treatment on gastroesophageal reflux-associated chronic cough : Implications of neurogenic and neutrophilic inflammation. *J Asthma* 2019 Jul 15 : 1–9. Online ahead of print.
- 8) Kanemitsu Y, et al : Gastroesophageal dysmotility is associated with the impairment of cough-specific quality of life in patients with cough variant asthma. *Allergol Int* 65 : 320–326, 2016.
- 9) 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。メディカルレビュー社，東京，2019。
- 10) Mello CJ, et al : Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 156 : 997–1003, 1996.
- 11) Kusano M, et al : Development and evaluation of FSSG : frequency scale for the symptoms of GERD. *J Gastroenterol* 39 : 888–891, 2004.
- 12) Kurokawa R, et al : The diagnostic utility of the Frequency Scale for the Symptoms of Gastroesophageal reflux disease questionnaire (FSSG) for patients with subacute/chronic cough. *J Asthma* Aug 12 : 1–10, 2020. Online ahead of print.