□最近のトピックス□

胃食道逆流症と気道反応

石川輝彦* 西野 卓*

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux and bronchoconstriction

Teruhiko ISHIKAWA and Takashi NISHINO
Department of Anesthesiology, School of Medicine, Chiba University

Bronchoconstriction in asthmatic patients with gastroesophageal reflux might be caused reflexly by refluxates from the stomach. However, it is still controversial whether bronchoconstriction originates from the esophagus or from aspiration of the refluxate into the larynx and larger airway. According to several studies which compared the responsiveness of the esophagus with that of the airway, against acidic solution, the airway seemed to be more important reflexogenic organ for the elicitation of reflex bronchoconstriction in this disease.

1. 背景

胃食道逆流症（gastroesophageal reflux；以下GER）と喘息の関係については，Maysの1976年の報告[1]以来，それを支持する報告が多数なされ，いまや間違いのないものと考えられている．それらの報告によれば，プロトンポンプインヒビター[2)3)]，H_2ブロッカーの使用[4)]や，GERの外科的治療[5)]がGER合併喘息症例の症状緩和，呼吸機能の改善に有効であるというもので，GERが何らかの機序で喘息症状の誘発に関与している可能性が高い．しかし，GERが喘息症状を引き起こす機序そのものに関しては未解決の部分も多い．しかも，喘息治療薬のキサンチン系薬物・抗コリン薬の使用，喘息患者でのFRCの病的増加・吸気努力の上昇などは，機械的に逆流を助長したり，胃内容物の逆流防止に最も重要な働きをする下部食道括約筋機構（以下LES）の機能を低下させる可能性があるため，喘息がGERを誘発しうる可能性も無視できない[6)~9)]．本稿では，このGERと喘息との関連を中心に，GERが起こしうる気道反応という面から，GERの病態生理の一端を解説することを目的とする．

2. Reflex bronchoconstriction

GERが喘息症状を引き起こす機序として，逆流物が反射を介して気道平滑筋の収縮を誘発するreflex bronchoconstrictionが第一に考えられる[10)~12)]．仮に，反射によって気道平滑筋が収縮するとした場合，反射弓が同定されなくてはならない．一般に反射弓を考える場合，刺激・刺激の受容体・刺激の求心路・反射中枢・遠心路・効果器が存在する．GERの患者においては，咳は比較的よく見られる臨床症状であるが[13)14)]，reflex bronchoconstrictionを起こしうる最もありふれた例は，この咳反射に伴うものである．反射弓自体は，不明な点も残されてはいるものの，かなり明らかにされている．すなわち，刺激としては，

* 千葉大学医学部麻酔学教室

いわゆる“異物”が主なもの（ただし，この場合の異物は必ずしも外来性のものとは限らない．たとえば，唾液を誤嚥するとかなりむせ込むことになり，それには，気道平滑筋の収縮をともなう）であり，受容器としては，喉頭，気管分岐部等に豊富に存在するrapidly adapting receptor（RAR）に分類されるirritant receptorが最も重要である．求心路としては喉頭ならば上喉頭神経，気管分岐部なら反回神経あるいは迷走神経からの直接の分枝であり，いずれにせよ迷走神経の分枝およびそのものが求心路となっている．反射中枢は，かなり複雑で不明な点もあるが，多くの求心路は孤束核に投射され，そこからいくつかのニューロンを介し，下行路として再び迷走神経を介し，効果器としての気道平滑筋に至る．この反射は，麻酔薬や筋弛緩薬の投与により，咳そのものを起こさなくても得ることができ[15]，必ずしも，反射経路をすべて共有するわけではない．本稿ではGERにおけるreflex bronchoconstrictionの機序を考える上で，反射経路のうち，刺激とその受容器に焦点をあてる．

3．刺激として逆流物は適当か？

胃内容物として，逆流に伴う症状を引き起こす物質は塩酸とペプシンと考えてよい．ペプシン自体は活性を持つ条件としてpH 1.6から3.2程度が要求されているため，ペプシン単独の作用を調べるのは事実上不可能ということに留意しなければならないが，一般的にはペプシンの受容器を刺激する能力は非常に低いと考えられており，いわゆる胸焼け等の症状に対しても，酸が主な刺激となっていると考えられる．食道のpHモニタリング等の知見では，多くの文献でpH＜4程度を逆流の“証拠”としているが[16)~18)]，pH 4が反射を引き起こすために十分強い刺激かは疑問も残る．市販されている清涼飲料水にはこれ以下のpHのものもあり，このような清涼飲料水が喘息発作の引き金になった，という報告は知られていない．喘息患者に食道炎がよくみられることから，単なる逆流だけでなく，逆流性食道炎の存在が発作の誘発に必要なのかも知れない[19)~21)]．しかし，一方で食道炎の存在は気道反応の強弱に影響しない，という報告もある[22)]．近年，バレット食道との関連で報告が増えているアルカリの逆流，すなわち，胆汁の逆流が気道反応に及ぼす影響については，明らかではない．

4．受容器としては食道か，あるいは喉頭以下の気道が重要か

気道に存在しreflex bronchoconstrictionを起こす受容器は，迷走神経の関連では前述のRARのほか，C-fiber receptorが考えられる．食道の神経支配は，脊髄神経の支配もあるが，迷走神経が主なものなので，喉頭や気管・気管支と同種類の受容器が存在する可能性は高い．しかし，問題は食道に実際に存在する受容器が酸に対し反応性があるかということである．

ヒトを対象とした受容器の研究は，その手技の性格上，困難である．Sekizawaらのイヌを用いた研究では，食道の受容器は機械的刺激に反応する受容器（mechanoreceptor）がほとんどで，酸のような化学的刺激に反応するものは非常に少ないうえ，その反応性も極めて小さいと報告している[23)]．受容器の研究は，反射と直接結びつけることが困難な面もあるが，これらの結果は，ヒトにおいて食道に酸を投与し，呼吸機能の低下を報告したいくつかの研究[12)]と矛盾する部分がある．一方，Hamamotoらは食道に酸を投与することで，おそらくaxonal reflexを介し，気管・気管支にnuerogenic inflammationが引き起こされることを報告している[24)]．カプサイシンによって前処置した食道ではこの反応が抑制されることから，C-fiberの関与が示唆されるが，C-fiber末端から放出されるタキキニン類は喘息と関連性が示唆されており[25)26)]，興味ある知見である．ただし，この実験で使われた塩酸はpH 0に相当し，生理的な胃内の水素イオン濃度を大きく上回る．

一方，喉頭以下の気道が反射の受容器とするならば，まず，GERの患者では誤嚥が起こっていなくてはならない．GERの患者にしばしば嗄声・喉頭炎を合併，重症例には声帯に潰瘍があること，それらの症状はGERに対する治療を行うことで軽快することが報告されている[27)~29)]．これらの報告から，潰瘍に至らない症例，不顕性の

誤嚥も含めると，誤嚥の頻度は非常に高い可能性がある．

ところで，その誤嚥がreflex bronchoconstrictionを引き起こすことは比較的明瞭な事実とされている．誤嚥が喘息様の症状を引き起こしうる，と最初に報告したのは，誤嚥性肺炎の代名詞となっているMendelson症候群のMendelsonである[30]．Mendelson症候群は肺炎の側面が強調されているが，Mendelsonの報告では，多様な臨床像が報告されており，その中で胸部X線写真の所見が軽微で，喘息様の症状を呈するものをasthmatic like syndromeと呼んだ。

受容器の研究では，Bradleyらはヒツジの上喉頭神経からの記録で，酸に対し強く反応する受容器の存在を報告している[31]。反応の仕方は非常に特徴的な二相性のもので，最初に強く反応し，短い休止期をおいて弱く反応するというものである．また，Ishikawaらも，イヌにおいて酸を喉頭に投与すると気道平滑筋が二相性に反応することを見いだしている．

では，食道と気道のどちらがGERに誘発されるreflex bronchoconstrictionにおいて重要な働きをしているのだろうか．Tuchmanらはネコにおいて気管と食道の酸に対する反応性を比較しているが，気管ではわずかな量で肺抵抗の大きな上昇がみられるのに対し，食道では多量に投与してもわずかな反応しかみられないことから，気道への誤嚥の重要性を強調している[22]．同様にIshikawaらは，食道と喉頭の反応性をイヌにおいて検討しているが，食道に酸を投与してもほとんど何の変化も検出されないのに対し，喉頭に対する酸の投与が気道平滑筋の収縮を強く誘発することを報告すると同時に，繰り返し投与によりその反応性が増大することを明らかにしている[32]．これらの実験は，いずれも動物モデルを用いたものであり，ただちに，ヒトにおける食道の受容器としての重要性を否定するものではないが，ヒトにおいても食道の受容器としての反応性を疑問視する報告もある[11)33]．

5．効果器の反応性の測定方法

Reflex bronchoconstrictionが起きたか否かは，ヒトではおもに肺機能テストで容易に得られる$FEV_{1.0\%}$，PEFなどが用いられている．しかし，これらの測定法は被験者の努力に依存する部分が大きく，必ずしも客観的な測定法とは言えず[34]，このことが食道の受容器としての反応性に関して相反する報告がなされる原因となっているのかも知れない．

6．総　括

喘息とGERの関連は間違いのないものの，GERがどのように喘息症状を悪化させるかについては，未だ明らかでない点が多い．reflex bronchoconstrictionの評価においても，再現性の高い客観的な測定法に基づく，大きな母集団での研究が必要であろう．現在のところ，気道平滑筋の収縮という面では，食道の酸に対する反応性は喉頭以下の気道に遠く及ばないため，誤嚥の関与が強く示唆される．今後の展望としては，よりヒトの病態に近いGER-喘息動物モデルの作成が行われれば，神経学・薬理学的手法が積極的に取り入れられ，この分野の理解が大きく深まる可能性がある．

引用文献

1) Mays EE：Intrinsic asthma in adults, Association with gastroesophageal reflux. JAMA 236：2626-2628, 1976
2) Depla AC, Bartelsman JF, Roos CM, Tytgat GN, Jansen HM：Beneficial effect of meprazole in a patient with severe bronchial asthma and gastro-oesophageal reflux. Eur Respir J 1：966-968, 1988
3) Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA：Asthma and gastroesophageal reflux, Aid suppressive therapy improves asthma outcome. Am J Med 100：395-405, 1996
4) Harper PC, Bergner A, Kaye MD：Antireflux treatment for asthma, Improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. Arch Intern Med 147：56-60, 1987
5) Field SK, Gelfand GA, McFadden SD：The effects of antireflux surgery on asthmatics

with gastroesophageal reflux. Chest 116：766-774, 1999

6) Moote DW, Lloyd DA, McCourtie DR, Wells GA：Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. J Allergy Clin Immunol 78：619-623, 1986

7) Stein MR, Towner TG, Weber RW, et al：The effect of theophylline on the lowereso-phageal sphincter pressure. Ann Allergy 45：238-241, 1980

8) Kerr P, Shoenut JP, Steens RD, Millar T, Micflikier AB, Kryger MH：Nasal continuous positive airway pressure, A new treatment for nocturnal gastroesophageal reflux？ J Clin Gastroenterol 17：276-280, 1993

9) Kerr P, Shoenut JP, Millar T, Buckle P, Kryger MH：Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. Chest 101：1539-1544, 1992

10) Mansfield LE, Stein MR：Gastroesophageal reflux and asthma, A possible reflex mechanism. Ann Allergy 41：224-226, 1978

11) Perpina M, Pellicer C, Marco V, Maldonado J, Ponce J：The significance of the reflex bronchoconstriction provoked by gastroesophageal reflux in bronchial asthma. Eur J Respir Dis 66：91-97, 1985

12) Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE：Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction, An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. Chest 106：731-737, 1994

13) Ludviksdottir D, Bjornsson E, Janson C, Boman G：Habitual coughing and its associations with asthma, anxiety, and gastroesophageal reflux. Chest 109：1262-1268, 1996

14) Vaezi MF, Richter JE：Twenty-four-hour ambulatory esophageal pH monitoring in the diagnosis of acid reflux-related chronic cough. South Med J 90：305-311, 1997

15) Ishikawa T, Sekizawa S, Sant'Ambrogio FB, Sant'Ambrogio G：Endotracheal cuff pressure as an index of airway smooth muscle activity, Comparison with total lung resistance. Resp Physiol 112：175-184, 1998

16) Gastal OL, Castell JA, Castell DO：Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. Chest 106：1793-1796, 1994

17) Shaker R, Milbrath M, Ren J, et al：Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. Gastroenterology 109：1575-1582, 1995

18) Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G：Proximal esophageal pH-metry in patients with "reflux laryngitis". Gastroenterology 100：305-310, 1991

19) Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, et al：Prevalence of oesophagitis in asthmatics. Gut 33：872-876, 1992

20) Nakase H, Itani T, Mimura J, et al：Relationship between asthma and gastro-oesophageal reflux：significance of endoscopic grade of reflux oesophagitis in adult asthmatics. J Gastroen Hepatol 14：715-722, 1999

21) Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, Smith NJ, Glab N：The role of the vague nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. Ann Allergy 47：431-434, 1981

22) Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, et al：Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. Gastroenterology 87：872-881, 1984

23) Sekizawa S, Ishikawa T, Sant'Ambrogio FB, Sant'Ambrogio G：Vagal esophageal receptors in anesthetized dogs, Mechanical and chemical responsiveness. J Appl Physiol 86：1231-1235, 1999

24) Hamamoto J, Kohrogi H, Kawano O, et al：Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs. J Appl Physiol 82：738-745, 1997

25) Advenier C, Joos G, Molimard M, Lagente V, Pauwels R：Role of tachykinins as contractile agonists of human airways in asthma. Clin Exp Allergy 29：579-584, 1999

26) Reynolds PN, Holmes MD, Scicchitano R：

Role of tachykinins in bronchial hyperresponsiveness. Clin Exp Pharmacol Physiol 24：273-280, 1997

27) Kambic V, Radsel Z：Acid posterior laryngitis, Aetiology, histology, diagnosis and treatment. J Laryngol Otol 98：1237-1240, 1984

28) Wilson JA, White A, von Haacke NP, et al：Gastroesophageal reflux and posterior laryngitis. Ann Oto Rhinol Laryn 98：405-410, 1989

29) Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ：Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. Ann Oto Rhinol Laryn 104：550-555, 1995

30) Mendelson CL：The aspiration of stomach contents into the lung during obstetric anesthesia. Am J Obstet Gynecol 52：191-205, 1946

31) Bradley RM, Stedman HM, Mistretta CM：Superior laryngeal nerve response patterns to chemical stimulation of sheep epiglottis. Brain Res 276：81-93, 1983

32) Ishikawa T, Sekizawa SI, Sant'Ambrogio FB, Sant'Ambrogio G：Larynx vs. esophagus as reflexogenic sites for acid-induced bronchoconstriction in dogs. J Appl Physiol 86：1226-1230, 1999

33) Wesseling G, Brummer RJ, Wouters EF, ten Velde GP：Gastric asthma？No change in respiratory impedance during intraesophageal acidification in adult asthmatics. Chest 104：1733-1736, 1993

34) Lung function testing：selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis 144：1202-1218, 1991