

第3回日本アレルギー学会学術大会賞受賞論文

原 著

乳幼児気管支喘息における胃食道逆流症の頻度と
ファモチジンの効果の検討

大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科

吉田 之範 亀田 誠 錦戸 知喜 高松 勇 土居 悟

【背景】乳幼児気管支喘息（喘息）児で治療に難渋する場合に胃食道逆流症（GERD）が合併することがある¹⁾。しかし、どのような喘息児でGERDを疑うかやGERD治療がどの程度、喘息に対し有効であるかは明確にされていない。

【方法】抗炎症治療を行ってもコントロールができず、既往にGERDを疑われたり指摘されたことがない5歳以下の喘息児で、喘息の増悪因子としてGERDの関与を疑い24時間食道pHモニタリング（pHモニター）を行った27名で、GERD合併頻度とGERD陽性例でのファモチジンの有効性を後方視的に検討した。

【結果】18名（66.7%）の児でGERD陽性であり、GERD陽性でファモチジンを使用した15名中12名（80%）で喘息のコントロールが改善した。GERD陽性例のpHモニターは睡眠時よりも覚醒時に逆流回数が有意に多かった。GERD陽性のファモチジン有効例では12名中8名（66.7%）で日中の方が咳・喘鳴をきたしやすく、逆流が起こりやすい時間帯とある程度一致していた。

【結語】抗炎症治療を行っても喘息のコントロールができない乳幼児の難治例では増悪因子としての、あるいは鑑別疾患の一つとして積極的にGERDの関与を疑うことが適切である。

Key words: children with asthma — famotidine — gastroesophageal reflux disease —
24-hour esophageal pH monitoring

はじめに

気管支喘息（以下、喘息）は気道の慢性炎症性疾患であり、治療は抗炎症治療が基本である。しかし、合併する種々疾患の関与などにより通常の治療だけでは治療に難渋する場合がある。胃食道

逆流症（GERD：gastroesophageal reflux disease）は喘息の合併症の一つとして小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005²⁾にも記載されている。現在のところどのような症状の喘息児でGERDの関与を疑うかについて明確な基準はなく、GERDの治療が喘息に対してどの程度、有効

Received: May 30, 2007, Accepted: January 15, 2008

利益相反（conflict of interest）に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

Abbreviations: DCSG “disodium cromoglycate”, FP “fluticasone propionate”, GERD “gastroesophageal reflux disease”, HFA-BDP “hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate”, ICS “inhaled corticosteroid”, LTRA “leukotriene receptor antagonist”, PPI “proton pump inhibitor”, SRT “slow release theophylline”

吉田之範：大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科〔〒583-0872 羽曳野市はびきの3-7-1〕

E-mail: yukii@hbk.pref.osaka.jp

Table 1 Patients characteristics

Age (years)	n
0	5
1	12
2	3
3	1
4	5
5	1
Severity of asthma	
Mild persistent	0
Moderate persistent	15 (56%)
Severe persistent	12 (44%)

であるのかについても明確にはされていない。しかし、我々は fluticazone propionate (FP) 400 μ g/day 吸入を使用しても喘息のコントロール不良であった児で、ファモチジンを使用し pH モニターで胃酸の逆流の抑制を確認し、同時に喘息のコントロールが良好となり FP 200 μ g/day に減量可能となった、呼吸器症状だけで全く消化器症状を認めない GERD の症例²⁾を経験した。

これらの事を踏まえて、我々は乳幼児気管支喘息児で GERD を疑わせる明らかな消化器症状がなくても、通常の喘息治療でコントロールが困難な例では GERD の関与を疑い 24 時間食道 pH モニタリング (pH モニター) を行っている。

今回我々は乳幼児難治性喘息児における GERD の合併の頻度とファモチジンの有効性を明らかにすることを目的として後方視的に検討を行った。

対象と方法

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科に通院中で吸入ステロイド薬 (ICS: inhaled corticosteroid) やロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) などで抗炎症治療を行っているにも関わらず、 β_2 刺激薬が有効な咳、喘鳴を繰り返し、既往に GERD を疑われたり指摘されたことがない 5 歳以下の喘息児で、GERD の関与を疑い非発作時に 24 時間食道 pH モニタリングのガイドライン³⁾に従い pH モニターを行った全症例 27 名を対象とした。なお、対象に先天異常や

発達遅延を認める児はおらず、鼻疾患の合併がある、あるいは疑う症状を有する場合には pH モニターを行う前に抗菌薬や抗アレルギー薬、去痰薬などで治療を行っていた。pH モニターには Synectics Digitrapper MK III (日本ユーロテック) を使用した。GERD の診断は小児胃食道逆流症診断基準³⁾に従い、逆流時間率 (fraction time pH<4) 4% 以上を GERD 陽性と判断した。そして、GERD 陽性群でファモチジンを 1mg/kg/day を 1 日 2 回に分けて投与し、ファモチジン使用後に咳、喘鳴の頻度が減少、消滅し喘息コントロールが良好となった症例をファモチジン有効例とした。また、GERD 陽性群で pH モニターの特徴についても検討した。尚、ファモチジンの使用に当たっては、小児胃食道逆流症診断基準³⁾に GERD の治療として記載されているため文書同意は得ず GERD が喘息コントロールに関わっている可能性を保護者に口頭で説明した上で投与した。

患者背景

1. 患者年齢と喘息重症度 (Table 1)

患者年齢は 0 歳 5 名、1 歳 12 名、2 歳 3 名、3 歳 1 名、4 歳 5 名、5 歳 1 名で平均年齢は 1.7 歳であった。薬物治療を考慮した喘息重症度は重症持続型 15 名 (56%)、中等症持続型 12 名 (44%) であった。

2. 薬物治療内容 (Table 2)

全例で予防薬を使用していた。ICS 薬単独又は ICS と他の予防薬を併用した例が 14 名 (51.8%)、LTRA 単独又は ICS を除く他の予防薬と LTRA を併用した例が 7 名 (25.9%)、その他の予防薬を使用した例が 6 名 (22.3%) であった。ICS 使用 14 名の内訳は、FP 又は HFA-BDP (hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate) 換算で 600 μ g/day 2 名、400 μ g/day 4 名、300 μ g/day 1 名、200 μ g/day 5 名、100 μ g/day 1 名、ブデソニド 2mg/day 1 名であった。そのほかの予防薬の内訳は (DSCG + β_2 刺激薬) 吸入使用が 23 名、LTRA 使用が 13 名、テオフィリン徐放製剤使用が 6 名であった。

Table 2 Controller medications

Medications	n
ICS ¹ (+ α) ⁶	14
LTRA ² (+ β) ⁷	7
Others	6
Inhaled FP ³ or HFA-BDP ⁴	
600 μ g/day	2
400 μ g/day	4
300 μ g/day	1
200 μ g/day	5
100 μ g/day	1
Inhaled budesonide	
2mg/day	1
Nebulized (DSCG + β_2 stimulant)	23
LTRA	13
SRT ⁵	6

¹inhaled corticosteroid, ²leukotriene receptor antagonist, ³fluticasone propionate, ⁴hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate, ⁵slow release theophylline, ⁶ICS only or ICS with other medications, ⁷LTRA only or LTRA with other medications, except ICS.

Table 3 Complicated rate of GERD¹ and patients characteristics

	N	Mean Age (years)	Severity of asthma	
			Moderate ² (n)	Severe ³ (n)
Infants with GERD (66.7%)	18	1.61	9	9
Infants without GERD (33.3%)	9	1.9	6	3

¹Gastroesophageal reflux disease. ²Moderate persistent asthma. ³Severe persistent asthma.

Table 4 Effects of famotidine in 15 infants¹ with GERD

Symptoms	N
Improving cough	4
Improving cough and wheezing	8
Not improved or not decided	3

¹Famotidine was used in 15 infants with GERD.

Table 5 Cough and Wheezing worse factors in 18 infants with GERD by evaluation of effective medication

Worse factors	n	Effective medication
GERD	4	Famotidine
Some factors include of GERD	8	Asthma therapy ¹ with famotidine
Some factors except for GERD	3	Asthma therapy
Infection	3	Antibiotics or expectorant

¹ICS, LTRA, SRT, nebulized (DSCG + β_2 stimulant).

Table 6 Results of Esophageal pH monitoring in 18 infants with GERD

	Mean
Fraction time pH below 4.00 (%)	9.17
Number of acid reflux for 24 hours (times)	273.5
Number of acid reflux during waking hours ¹ (times)	20.04
Number of acid reflux during sleeping hours ² (times)	2.62

¹Total number of acid reflux during waking hours/waking hours.

²Total number of acid reflux during sleeping hours/sleeping hours.

Table 7 Time zone when symptoms are occurred in 18 infants with GERD

	n
Waking hours	8
Waking and sleeping hours	2
Sleeping hours	8

結 果

1. GERD 合併率 (Table 3)

GERD 陽性群が 18 名 (66.7%), GERD 陰性群が 9 名 (33.3%) であった。GERD 陽性群の平均逆流時間率は 9.17%, GERD 陰性群は 2.23% であった。平均年齢は GERD 陽性群 1.61 歳, GERD 陰性群 1.9 歳で差はなかった。薬物治療を考慮した気管支喘息重症度は GERD 陽性群で重症持続型が 9 名, 中等症持続型が 9 名, GERD 陰性群では重症持続型 6 名, 中等症持続型が 3 名で, 各群の重症度に差はなかった。

2. GERD 陽性群のファモチジンの有効性 (Table 4)

GERD 陽性群でファモチジンを使用した児は 18 名中 15 名 (83.3%) であった。そのうち, 咳が改善した児が 4 名 (27%), 咳・喘鳴が改善した児が 8 名 (53%) あり, ファモチジンを使用した 15 名中 12 名 (80%) で有効であった。

3. GERD 陽性群における治療内容と臨床経過から判断した咳・喘鳴の増悪要因 (Table 5)

治療内容と臨床経過から咳・喘鳴をきたす主たる要因を改めて検討すると, ファモチジン有効例 12 名において, 喘息治療薬を全て中止しファモチジンのみで咳, 喘鳴のコントロールが可能となった 4 名は GER により咳・喘鳴を生じていたと考えられた。その他のファモチジン有効例 8 名ではファモチジン追加により全例が喘息治療薬追加の必要はなく, 咳, 喘鳴の増悪に GER も関与していると考えられた。特に 8 名中 3 名は ICS や LTRA の減量が可能となった。ファモチジンを開始したが効果がなかった 1 名と継続していたが効果判定が困難であった判定不能例 2 名は, 喘息コントロールのために ICS 400 μ g/day 以上と他の予防薬の併用が必要であり, 咳, 喘鳴の増悪に GER は関与しないと考えられた。GERD 陽性群でファモチジンを使用しなかった 3 名は抗生剤や去痰薬などの追加により症状が改善し, 気道の持続感染により咳・喘鳴が増悪していたと考えられた。

4. GERD 陽性群における pH モニター上の逆流時間帯と逆流回数 (Table 6)

GERD 陽性群における平均逆流時間率は 9.17%, 24 時間平均逆流回数は 273.5 回であった。さらに, 逆流回数を覚醒時と睡眠時に分けると, 覚醒時 1 時間当たりの平均逆流回数は 20.04 回, 睡眠時 1 時間当たりの平均逆流回数は 2.62 回で, 逆流回数は覚醒時の方が有意に多かった。

5. GERD 陽性群における症状の出現時間帯 (Table 7)

夜間と日中で症状の出現のしやすさを比較すると, 夜間に比べ日中の方が咳・喘鳴をきたしやすい児が 8 名 (44.4%), 夜間, 日中を問わず咳・喘鳴をきたしやすい児が 2 名 (11.2%), 夜間の方が咳・喘鳴をきたしやすい児は 8 名 (44.4%) であった。表には示していないが, GERD 陽性群のファモチジン有効例に限ると夜間に比べ日中の方が咳・喘鳴をきたしやすい児が 8 名 (66.7%), 夜間, 日中を問わず咳, 喘鳴をきたしやすい児が 2 名 (16.6%), 夜間の方が咳・喘鳴をきたしやすい児 2 名 (16.6%) であり, 日中の方が症状をきたしやすい児が多く, 喘息症状をきたしやすい時間帯と逆流が起こりやすい時間帯はある程度一致していた。なお, ファモチジン無効または判定不能例の 3 名は夜間の方が咳・喘鳴をきたしやすかった。

考 察

喘息は気道の慢性の炎症性疾患であり, 治療は吸入ステロイド薬を代表とした効炎症治療が重要であるが, 効炎症治療を行っていても咳, 喘鳴が改善しない場合には種々の合併症も考慮する必要がある。中でも喘息での GERD の合併は報告によっては 50~70%^{4)~6)}と言われており, JPGL2005 にも合併症の一つとして記載されている。

GERD は食道裂孔ヘルニアなど解剖学的な異常によって起こる他に下部食道括約筋の異常な弛緩によって胃酸や胃内容物の逆流が生じ, 嘔吐や逆流性食道炎などの消化器症状, 咳や喘鳴などの呼吸器症状が出現する。しかし, GERD が喘鳴に関与する 44% の児で消化器症状を認めなかったという Sheikh⁷⁾らの報告のように, GERD が呼吸

器症状に関与するときには必ずしも消化器症状はみられないため、GERDの関与を症状から推測することは困難なことが多い。喘息へのGERDの関与を検討するために、Harding⁸⁾らは成人において喘息治療で改善しない場合にGERDを疑って胃酸分泌抑制作用の強いオメプラゾールの使用を推奨している。小児胃食道逆流症診断治療指針⁹⁾にも反復する喘鳴をきたす児に対しGERDの治療を行いその効果から判断すると記載されており、GERDの喘息への関与について治療的に診断がなされることもある。

このような事を踏まえて我々は、先天性異常がなくICSやLTRAなどの抗炎症治療を行い、鼻症状がある場合には抗菌薬や去痰薬での治療を行っても喘息コントロールができない中等症持続型以上の症例に対してGERDを疑わせる明らかな消化器症状がなくても、喘息の増悪因子としてGERDの関与を疑いpHモニターを行った。その結果、80%と高い頻度でGERDが陽性であった。このことは、抗炎症治療を行っても喘息のコントロールができない症例では呼吸器症状にGERDが関与している可能性が高い事を示唆していると考ええる。

Saglaniらは生後3カ月から5歳までの47名の難治性喘鳴の児に対し気管ファイバーやpHモニターなどを行い、11名でGERDが主因であり、また喘息と診断した19名中11名にもGERDを合併していたと報告している¹⁰⁾。このようにGERDはそのものが喘鳴の原因ともなりうるため、難治性喘鳴の場合には常に念頭においておくべき疾患であるが、乳幼児の喘鳴性疾患においてその原因を厳密に区別して診断することは困難である。今回我々は薬剤の効果からその判断を行ったが、GERDそのものが喘鳴をきたしているのか、あるいは、喘息の増悪因子の一つとしてGERDが関与しているのか判断するためには、これでは不十分であり今後の検討課題である。

GERDによる喘息発作は胃内容物のmicro aspirationという説と胃酸による迷走刺激反射という説があり¹⁸⁾結論は出ていない。胃食道逆流は臥位で増悪しやすいと考えられ、保存的治療として

上体挙上が推奨されているが、今回行った難治性喘息児のGERD陽性例のpHモニターの結果では、覚醒時と比べ臥位である睡眠時の方が胃酸の逆流回数は有意に少なく意外な結果であった。しかし、GERDが咳、喘鳴の増悪因子であると考えられたGERD陽性群でファモチジン有効例の66.7%で夜間に比べ日中の方が咳・喘鳴をきたしやすかった。症状をきたしやすい時間帯と逆流が起りやすい時間帯がある程度一致していた事から、GERD陽性の喘息児では覚醒時に胃酸の逆流が起りやすく、胃酸の逆流により症状が誘発される可能性が示唆される。覚醒時に逆流が起りやすい機序については今後の検討課題である。

現在、GERDはpHモニターの逆流時間率を基準として診断されるが、我々の結果から喘息症状の増悪に関与するGERDを診断するためにpHモニターの覚醒時のみの逆流回数がより鋭敏な指標となる可能性が示唆される。日本消化管機能研究会の24時間食道pHモニタリングのガイドラインでは症状と逆流の同時性を考慮して総合的に判断することが望ましいとも記載されており³⁾、24時間の逆流時間率にとらわれず覚醒時の逆流回数を指標とした検討も必要であると考ええる。

GERDの治療薬として、オメプラゾールなどのプロトンポンプ阻害薬(PPI)は逆流性食道炎に対する治療効果は高いことはよく知られている。Khoshoo¹¹⁾らは中等症以上の喘息児にオメプラゾールなどのGERDの治療を行い喘息治療が減量できたと報告し、喘息児に対するオメプラゾールの有用性を報告している。しかし、Stordalらは¹²⁾喘息児の多くはオメプラゾールにより呼吸器症状は改善されないと報告している。小児喘息におけるPPIの有用性についての報告は少ないため、喘息重症度、年齢を考慮したさらなる検討の蓄積が必要であると考ええる。しかし、PPIは本邦では小児経験が少ないことと徐放薬であり今回の対象となった低年齢では使用が困難である。そのため、今回我々はH2受容体阻害薬であるファモチジンを使用した。その結果、ファモチジンを使用した80%の児で喘息コントロールが改善した。我々が調べた範囲では、喘息に対するファモチジ

ンの効果についての報告はなく、今回の我々の報告がはじめてのものである。

ファモチジンの主な副作用としては便秘があげられる。今回、ファモチジンを使用した18名中1名(5.6%)で便秘がみられたが、中止に伴い便秘は速やかに改善し概ね安全に使用できた。しかし、GERDが消化器症状を主とする場合と呼吸器症状を主とする場合で特徴に差がある可能性があるため、ファモチジンの適正量や投与方法については今後、検討の余地があると考ええる。

喘息は気道の慢性の炎症性疾患であり、治療は吸入ステロイド薬を代表とした抗炎症治療が重要であるのは間違いない。しかし、今回の検討から、抗炎症治療を強化しても喘息コントロールができない中等症持続型以上の喘息児の66%でGERDが陽性であり、ファモチジンを使用し80%の児で呼吸器症状が改善したことから、抗炎症治療を行っても症状のコントロールができない乳幼児喘息の難治例では積極的にGERDの関与を疑い精査、治療を行うことが適切であると考ええる。

今後、喘息児でのGERDの機序、診断、治療を明らかにすることは長期管理薬を適切に選択、使用することに繋がり喘息治療において重要であると考えられる。

文 献

- 1) 森川昭廣, 西間三馨. 小児気管支喘息の呼吸器系合併症. 小児気管支喘息治療管理ガイドライン2005. 東京:協和企画; p. 27.
- 2) 吉田之範, 亀田 誠, 錦戸知喜, 西川嘉英, 豊島協一郎, 土居 悟, 他. 胃食道逆流症が運動誘発性喘息の発現に関連していたと考えられた1症例. 日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌 2006; 4: 164-70.
- 3) 日本小児消化管機能研究会. 24時間食道pHモニタリングのガイドライン. 小児外科 1997; 29: 1260-3.
- 4) Wasowska-Krolikowska K, Toporowska-kowalska E, Krogulska A. Asthma and gastroesophageal reflux in children. *Med Sci Monit* 2002; 8: RA64-71.
- 5) Ay M, Sivasli E, Bayraktaroglu Z, Ceylan H, Coskun Y. Association of asthma with gastroesophageal reflux disease in children. *J Chin Med Assoc* 2004; 67: 63-6.
- 6) Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, Zoppi G. The pattern of Gastroesophageal reflux in asthmatic children. *J Asthma* 2002; 39: 135-42.
- 7) Sheikh S, Stephen T, Howell L, Eid N. Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 181-6.
- 8) Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111: 1389-402.
- 9) 小児胃食道逆流症診断治療指針作成ワーキンググループ, 日本小児栄養消化器肝臓学会ワーキンググループ. 小児胃食道逆流症診断治療指針の報告. 日児誌 2006; 110: 86-94.
- 10) Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A, et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J* 2006; 27: 29-35.
- 11) Khoshoo V, Le T, Haydel RM Jr, Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflex in older children with persistent asthma. *Chest* 2003; 123: 1008-13.
- 12) Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Knudsen PK, Carlsen KC, Sandvik L, et al. Acid suppression dose not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 956-60.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PRESCHOOL CHILDREN WITH ASTHMA

Yukinori Yoshida, Makoto Kameda, Tomoki Nishikido,
Isamu Takamatu and Satoru Doi

*Department of Pediatrics, Osaka Prefectural Hospital Organization Osaka Prefectural Medical Center
for Respiratory and Allergic Disease*

Background: In pediatric intractable asthma, there is occasionally an association with GERD (gastroesophageal reflux disease). It is not clear in which cases GERD should be suspected or how effective the GERD therapy is in treating the asthma.

Methods: Twenty-seven preschool children (<6 years of age) suffering from recurrent asthma attack in spite of asthma therapy underwent 24-hour esophageal pH monitoring. We examined retrospectively the incidence of GERD and the effectiveness of famotidine in GERD positive patients.

Results: 18 of the 27 patients (66.7%) had positive results (GERD positive group). In 12 of the 15 patients (80%) who underwent GERD therapy (famotidine), respiratory symptoms were decreased. In the GERD positive group, the incidence of acid reflux during waking hours was more frequent than during sleeping hours. In 8 of 12 patients (66.7%) in whom famotidine was effective, cough and wheeze often occurred during the daytime and corresponded with the time when acid reflux most commonly occurred.

Conclusion: We conclude that children suffering from recurrent asthma attack in spite of asthma therapy must be examined for the presence of GERD.