

## ●症 例

## 百日咳後の胃食道逆流によって声帯白板症をきたした1例

尾下 豪人 伊藤 徳明 妹尾 美里  
船石 邦彦 川崎 広平 奥崎 健

要旨：35歳男性。発作性の咳嗽，嘔声，発熱にて発症し，百日咳抗体が高値であることから咳嗽の原因として百日咳が強く疑われた。マクロライド系抗菌薬の投与後も嘔吐を伴う咳嗽が遷延し，microaspirationによる肺炎も合併した。気管支鏡検査時に左声帯の白板症および萎縮があり，声門閉鎖不全を認めた。激しい咳嗽と胃酸逆流の悪循環によって声帯病変をきたしたと考えられた。胃食道逆流症への治療によって症状の改善と声帯病変の消失を認めた。

キーワード：百日咳，声帯白板症，胃食道逆流症，咽喉頭逆流症

Whooping cough, Vocal cord leukoplakia, Gastroesophageal reflux disease (GERD), Laryngopharyngeal reflux disease

## 緒 言

百日咳はグラム陰性桿菌の *Bordetella pertussis* によって起こる急性の気道感染症であり，特有の咳発作を呈して遷延する<sup>1)2)</sup>。また，胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease : GERD) は，食道外症候群の一つとして咳嗽を引き起こす<sup>3)</sup>。両疾患とも慢性咳嗽の重要な原因疾患である。

我々は百日咳後に声帯白板症と声門閉鎖不全を生じ，microaspirationによる肺炎を続発した1例を経験した。激しい咳嗽による胃酸逆流が声帯病変の原因と推測され，慢性咳嗽におけるGERDの重要性が示唆される症例であったため報告する。

## 症 例

患者：35歳，ブラジル人男性。

主訴：咳嗽，発熱。

既往歴：鼻茸手術（31歳）。小児期に百日咳ワクチン接種歴あり。

家族歴：特記すべき事項なし。

アレルギー歴：なし。

喫煙歴：30本/日×12年間（31歳まで）。

飲酒歴：機会飲酒。

職業歴：自動車製造業。主に溶接作業に従事しており，鉄鋼やアルミニウムなどの金属ヒュームを吸入する職場環境だが，作業中は防塵マスクを使用している。これまで呼吸困難や咳嗽を生じたことはない。アスベスト曝露歴はない。

ペット飼育歴：なし。鳥類との濃厚接触なし。

居住歴：築4年の分譲マンションに居住。居住環境にカビの発生はない。

渡航歴：15歳時にブラジルから来日し定住。過去1年以内の渡航歴なし。

現病歴：55日前頃から咳嗽，嘔声，発熱があり，近医で加療されるも改善なく，41日前に当院に紹介受診した。胸部CTでは肺野に活動性の病変はなく，喀痰検査でも有意な菌は検出されなかった。抗菌薬 [クラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) 400mg/日，次いでレボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) 500mg/日] と吸入ステロイド薬/長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬で加療され，炎症反応は陰性化したが，嘔吐を伴う咳嗽が遷延した。Pertussis toxin (PT)-IgGが146EU/mLと高値であることが判明し，家族内にも百日咳患者が確認されたため，23日前に百日咳と診断された。アジスロマイシン (azithromycin : AZM) 500mg/日 (3日間) を追加投与されるも症状は遷延し，2日前から発熱と呼吸困難も出現したため，入院となった。

入院時現症：身長168cm，体重70kg。意識清明，血圧104/64mmHg，脈拍88回/分，呼吸数20回/分，体温37.8℃，SpO<sub>2</sub> 95%（室内気）。嘔声あり。深呼吸や発声によって

連絡先：尾下 豪人

〒723-0051 広島県三原市宮浦1-15-1

三原市医師会病院内科

(E-mail: oshita1978@gmail.com)

(Received 10 May 2019/Accepted 18 Jun 2019)

表1 入院時検査所見

血液一般		血清生化学		尿検査	
白血球	10,610/ $\mu$ L	総蛋白	6.5 g/dL	蛋白	(-)
好中球	61.0%	アルブミン	3.6 g/dL	糖	(-)
リンパ球	23.5%	AST	21 U/L	潜血	(-)
単球	7.0%	ALT	28 U/L	pH	5.50
好酸球	8.5%	LDH	287 U/L	気管支肺胞洗浄液 (左B <sup>9</sup> )	
赤血球	518 $\times 10^4$ / $\mu$ L	CPK	46 U/L	回収率	20% (30/150mL)
ヘモグロビン	15.7 g/dL	BUN	9.3 mg/dL	総細胞数	2.8 $\times 10^5$ /mL
ヘマトクリット	46.5%	クレアチニン	0.89 mg/dL	細胞分画	
血小板	29.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L	Na	140 mmol/L	マクロファージ	84%
		K	5.1 mmol/L	リンパ球	10%
血沈 (1hr)	2 mm	Cl	104 mmol/L	好中球	5%
(2hr)	17 mm	CRP	3.4 mg/dL	好酸球	1%
		リウマチ因子	4 IU/mL	CD4/CD8	0.33
		抗核抗体	<40 倍	培養	口腔内菌のみ
		MPO-ANCA	<1.0 U/mL	細胞診	(-)
		PR3-ANCA	<1.0 U/mL		
		IgE	99.2 IU/mL		
		$\beta$ -D-glucan	<5.0 pg/mL		

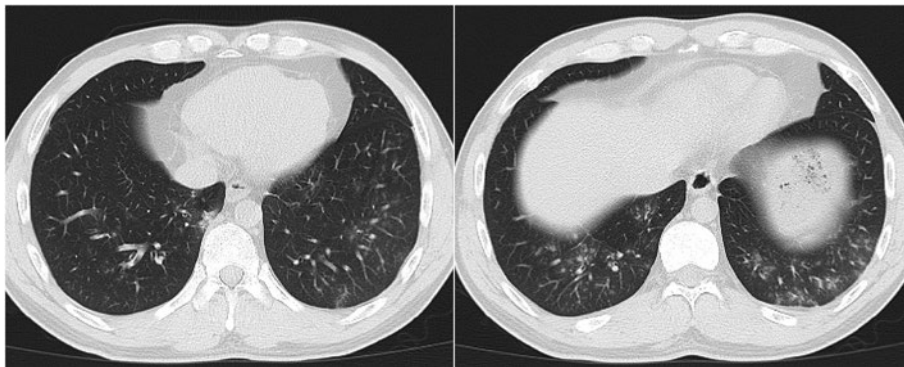


図1 入院時CT所見. 両側下葉背側に気管支肺炎像を認めた.

誘発される咳き込みと嘔吐あり. 心雑音なし, 呼吸音は下肺野背側で湿性ラ音を聴取した. 腹部に異常なし.

入院時検査所見 (表1): 炎症反応の上昇と好酸球の軽度増加を認めた.

入院時画像所見: 胸部CT検査では両側下葉背側に気管支肺炎像を認めた (図1).

喀痰検査: 肺炎球菌を検出した. 抗酸菌検査は塗抹・培養とも陰性だった.

入院後経過: CT検査で気管支肺炎を認めたため, セフトリアキソン (ceftriaxone: CTRX) 2g/日を投与した. 気道の器質的異常の検索および過敏性肺炎や好酸球性肺炎の鑑別を目的として, 第3病日に気管支鏡検査を施行した. 挿入時, 左声帯に萎縮と白板病変を認め, 声帯運動に左右差はないものの, 左声帯の萎縮による声門閉鎖不全を認めた. 左B<sup>9</sup>で気管支肺胞洗浄を施行したが, リンパ球や好酸球の増多を認めなかった (表1). 陰

影の局在, 声門閉鎖不全, 喀痰培養の結果から総合的に考え, microaspirationによって口腔内の肺炎球菌が気管支肺炎を起こしたと判断した. 胸やけや口内の苦みなど, GERDを疑わせる訴えがあり, Fスケール問診票 (frequency scale for the symptoms of GERD: FSSG)<sup>4)</sup>も24点と高得点であったことから, 咳嗽に伴うGERDが声帯病変の主因と考え, プロトンポンプ阻害薬 [ボノプラザン (vonoprazan) 20mg/日]を開始し, 食後の臥位禁止やリクライニング位での就寝を指導した. 抗菌薬治療によって炎症反応は速やかに消退し, 解熱も得られたため第11病日に退院とした. A病院耳鼻咽喉科に紹介したところ, 左声帯白板部 (図2A)の生検では悪性細胞を認めず, 鼻茸再発や副鼻腔炎合併の所見もなかった. 当院外来でプロトンポンプ阻害薬を継続したところ, FSSGは4点と低下した. 咳嗽症状も徐々に軽減し, 画像検査でも陰影の再燃を認めなかった. 1ヶ月半後のA病院耳鼻咽

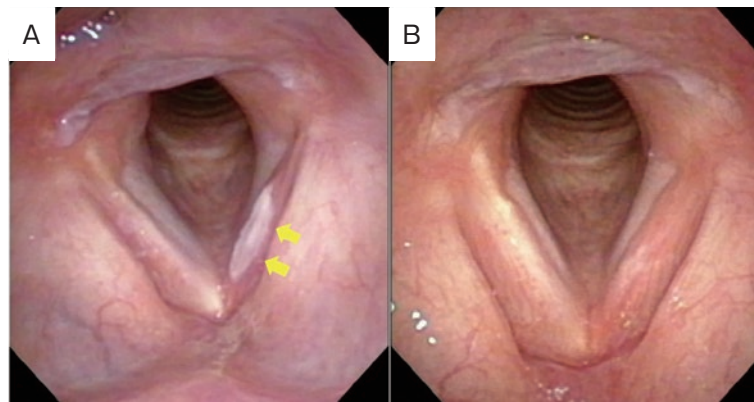


図2 喉頭鏡検査所見. (A) 当院退院直後の喉頭鏡検査で観察された左声帯の白板病変 (矢印) と萎縮. (B) 1ヶ月半後の喉頭鏡検査では, 左声帯の白板病変と萎縮はほぼ消失していた.

喉科再診時の喉頭鏡検査では左声帯病変の消失を認め (図2B), 咳嗽, 嗄声もほぼ軽快した. 3ヶ月後にPT-IgGを再検したところ, 63EU/mLと低下を認めた.

## 考 察

百日咳は, 抗体減少による成人患者増加が問題となっており<sup>1)2)</sup>, 慢性咳嗽の原因として重要性が増している. 2019年発刊の「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019」<sup>3)</sup>では, 「1週間以上の咳嗽があり, 百日咳に特徴的な4つの咳嗽症状 (吸気性笛声・発作性の連続性の咳込み・咳込み後の嘔吐・チアノーゼの有無は問わない無呼吸発作)のうち, 1つ以上伴う場合」を臨床的百日咳としている. 確定診断には, ①百日咳の分離あるいはPCR法やLAMP法において陽性, ②PT抗体価がペア血清で2倍以上の上昇が必要である. 2012年発刊の旧ガイドライン<sup>5)</sup>では単血清のPT-IgG抗体価が100EU/mL以上で確定診断とされていたが, 咳嗽を伴わない健常成人でも5~10%でPT-IgG抗体価が100EU/mL以上を示すため<sup>3)</sup>, 2019年のガイドラインでは変更となっている. 本症例は新ガイドラインに従えば「百日咳の可能性が高いが確定はできない症例」となるが, 新ガイドライン発刊前の症例であったため, 旧ガイドラインに沿って確定診断例とした.

声帯白板症は, 声帯上皮の病変が白く観察される臨床症候名である<sup>6)</sup>. 慢性刺激が主要な原因と考えられており, 特に喫煙との関連を指摘する報告が多い<sup>7)</sup>. 我々が検索した限りで百日咳と声帯白板症の関連を示す報告はなく, 本症例において百日咳が直接的に声帯病変をきたしたとは考えにくい. 経過中に喫煙, 飲酒はしておらず, 溶接業に従事しているものの防塵マスクを着用しており, 粉塵や化学物質の吸入も否定的だった. 慢性的な喉頭部への刺激があるとすれば, 原因として咳嗽に伴う胃酸逆流が疑われた. 少数例の検討ではあるが, Sezen Goktas

Sらは声帯白板症に対してプロトンポンプ阻害薬を投与したところ大半の症例で病変の改善を認めたと報告しており<sup>8)</sup>, 胃酸逆流は声帯白板症の発生に関与しうると考えられる.

胃酸逆流は喉頭部に強い炎症を引き起こし<sup>9)</sup>, 咽喉頭部異常感や咳嗽, 嗄声などの原因となるため, 咽喉頭逆流症 (laryngopharyngeal reflux disease) という疾患概念も提唱されている<sup>10)</sup>. 前掲のガイドライン2019においてGERDによる咳嗽の診断は, 「病歴, 問診票などで疑い (治療前診断), 抗逆流治療による改善で確定させる (治療後診断)」とされている<sup>3)</sup>. 上部消化管内視鏡は, 異常 (びらん) を示さないGERD患者が多いため感度は低い<sup>3)</sup>. 本症例では, GERDのスクリーニングに利用されるFSSGが高得点だったこと, 胃酸分泌抑制薬投与後に症状, 声帯病変, FSSGともに改善を認めたことから, 百日咳による激しい咳嗽が胃酸逆流を惹起し, 約2ヶ月に及ぶ喉頭部への慢性刺激によって声帯病変をきたしたと考えられた.

GERDは単独で慢性咳嗽の原因となるだけでなく, 他疾患による咳嗽が胃酸逆流を惹起し, 逆流がさらに咳嗽を悪化させるという悪循環 (cough-reflux self-perpetuating positive feedback cycle) も指摘されている<sup>11)</sup>. 本症例でも百日咳による咳嗽は, GERDとの悪循環によって遷延, 悪化した可能性がある. 原因によらず, 難治性の咳嗽においてはGERDの関与を考え, 病歴や問診から疑われる場合には胃酸分泌抑制薬による治療を検討すべきである.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文の内容に関して申告なし.

## 引用文献

- 1) Bamberger ES, et al. What is new in pertussis? *Eur J Pediatr* 2008; 167: 133-9.
- 2) 岡田賢司. 医療トレンド 百日咳抗体IgG検出EIA法による診断補助ならびにワクチン効果判定の有用性. *Schneller* 2012 ; 82 : 8-12.
- 3) 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. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019. 2019.
- 4) Kusano M, et al. Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptoms of GERD. *J Gastroenterol* 2004; 39: 888-91.
- 5) 日本呼吸器学会 咳嗽に関するガイドライン第2版作成委員会. 咳嗽に関するガイドライン 第2版. 2012.
- 6) 梅野博仁. 声帯白板症の診断と治療. *日耳鼻会報* 2013 ; 116 : 1232-5.
- 7) 三上慎司, 他. 頭頸部白板症の臨床的検討. *耳鼻臨床* 2008 ; 101 : 147-51.
- 8) Sezen Goktas S, et al. A new approach to vocal cord leukoplakia and evaluation of proton pump inhibitor treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276: 467-71.
- 9) Lechien JR, et al. Laryngopharyngeal reflux and voice disorders: a multifactorial model of etiology and pathophysiology. *J Voice* 2017; 31: 733-52.
- 10) Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux 2002: a new paradigm of airway disease. *Ear Nose Throat J* 2002; 81 (9 Suppl 2): 2-6.
- 11) Ing AJ. Cough and gastro-oesophageal reflux disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 403-13.

## Abstract

## A case of vocal cord leukoplakia caused by gastroesophageal reflux following whooping cough

Hideto Oshita, Noriaki Ito, Misato Senoo, Kunihiko Funaishi,  
Kohei Kawasaki and Ken Okusaki  
Department of Internal Medicine, Mihara Medical Association Hospital

A 35-year-old man developed paroxysmal cough, hoarseness, and fever. Whooping cough was strongly suspected because of high serum anti-pertussis toxin antibody titers. Although the patient was administered macrolide antibiotics, paroxysmal cough with prolonged vomiting ensued and was eventually complicated with pneumonia due to microaspiration. Bronchoscopic examination revealed leukoplakia and atrophy in the left vocal cord and glottic closure impairment. We hypothesized that the vocal cord lesions were caused by a cough-reflux self-perpetuating positive feedback cycle. Treatment for gastroesophageal reflux disease resulted in an improvement in symptoms and disappearance of the vocal cord lesions.