



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1644号
学位記番号	第1179号
氏名	福井 文子
授与年月日	平成 30年 3月 26日
学位論文の題名	Relation between globus pharyngeus and OSA in patients examined simultaneously by PSG and pH monitor: a cross sectional study (咽喉異常感症と閉塞性睡眠時無呼吸との関係について : PSG と PH モニター同時検査による横断研究)  Auris Nasus Larynx. (accept for publication)
論文審査担当者	主査 : 城 卓志 副査 : 渋谷 恭之, 村上 信五

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 咽喉頭異常感症は咽喉頭部の異常感を訴えるにもかかわらず、通常の耳鼻咽喉科的診察では症状に見合う 所見を認めない疾患で、胃食道逆流症（GERD）や慢性炎症、神経症などが原因と考えられている。一方、GERD は閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）と関連が深いことから、咽喉頭異常感に OSA の関与が示唆されるが、これらの関連についての研究はなされていない。本研究は、咽喉頭異常感症における OSA の関与 について検討し、OSA の治療により咽喉頭異常感が改善するかどうかについても検討した。

【方法】 咽喉頭異常感を主訴に耳鼻咽喉科外来を受診した 17 例（男性 11 人と女性 6 人；平均年齢 61.47±13.39 歳）を対象に、ポリソムノグラフィ（PSG）、pH モニタリングで睡眠障害と GERD の検査を行い、OSA と GERD の合併の有無によって、OSA<sup>-</sup>/GERD<sup>-</sup>、OSA<sup>+</sup>/GERD<sup>-</sup>、OSA<sup>-</sup>/GERD<sup>+</sup>、OSA<sup>+</sup>/GERD<sup>+</sup> の 4 群に分類した。咽喉頭異常感の重症度は VAS で評価し、背景因子についても ESS、PSQI、HADS などアンケート調査を実施した。治療は持続陽圧呼吸療法（CPAP）、口腔内装具（OA）、プロトンポンプインヒビター（PPI）内服を単独あるいは複合的に併用して行い、治療による咽喉頭異常感改善の効果 判定は 3 ヶ月後に行った。

【結果】 OSA と GERD の合併は、OSA<sup>-</sup>/GERD<sup>-</sup>: 4 例、OSA<sup>+</sup>/GERD<sup>-</sup>: 6 例、OSA<sup>-</sup>/GERD<sup>+</sup>: 3 例、OSA<sup>+</sup>/GERD<sup>+</sup>: 4 例であった。PSG の結果からは、無呼吸低呼吸指数（AHI）および覚醒指数は、OSA<sup>+</sup>群 では OSA<sup>-</sup>群より有意に高かった。また、24 時間 pH モニタリングでは、夜間の食道逆流時間率は食道の 総逆流時間率よりも低値を示した。これは、下咽頭についても同様の結果であった。治療の対象患者は持 続陽圧呼吸療法（CPAP）単独（8 例）、口腔内装具（OA）単独（4 例）、プロトンポンプインヒビター（PPI）と CPAP の併用（1 例）、PPI と OA の併用（2 例）、PPI 単独（1 例）、および無治療（1 例） であったが、治療前後の咽喉頭異常感は VAS 評価で統計学的に有意な改善が認められた（ $p < 0.001$ , Student's t-test）。特に OSA<sup>+</sup>/GERD<sup>-</sup>群では、全例で咽喉頭異常感の VAS が改善した。

### 【考察】

本研究では、難治性咽喉頭異常感患者 17 例において OSA 合併が 10 例と GERD の 7 例よりも多かった。咽喉頭異常感症は症状名であり、特定の原因で発症する疾患ではない。GERD や咽喉頭の慢性炎症、神経症などが原因と考えられていたが、今回の研究から OSA は見過ごされていた可能性が示唆される。しかし、OSA が直接的に咽喉頭異常症を発症させるか、あるいは OSA が GERD や咽喉頭の炎症、口腔乾燥を助長して、間接的に咽喉頭異常症を発症させるかは議論の余地がある。いずれにしても、本研究から OSA を改善させることにより、咽喉頭異常感症が改善する可能性が高いが、その理由として以下のことが考えられる。①CPAP 治療により夜間の酸逆流を抑制され、咽喉頭異常感が改善する。②OSA による呼吸性覚醒回数が減少することにより、夜間の酸逆流回数を抑えられて咽喉頭異常感が改善する。③CPAP や OA を使用により口呼吸が鼻呼吸になり、咽喉頭異常感が軽快する。④OSA 治療で睡眠分断が解消され精神的要因が改善する。以上のことから、咽喉頭異常感症の診療においては OSA の関与も念頭に置く必要がある。

## 論文審査の結果の要旨

### 【目的】

咽喉頭異常感症は咽喉頭部の異常感を訴えるにもかかわらず、通常の耳鼻咽喉科的診察では症状に見合う所見を認めない疾患で、胃食道逆流症（GERD）や慢性炎症、神経症などが原因と考えられている。一方、GERDは閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）と関連が深いことから、咽喉頭異常感にOSAの関与が示唆されるが、これらの関連についての研究はなされていない。本研究は、咽喉頭異常感症におけるOSAの関与について検討し、OSAの治療により咽喉頭異常感が改善するかどうかについても検討した。

### 【方法】

咽喉頭異常感を主訴に耳鼻咽喉科外来を受診した17例（男性11人と女性6人；平均年齢61.47±13.39歳）を対象に、ポリソムノグラフィ（PSG）、pHモニタリングで睡眠障害とGERDの検査を行い、OSAとGERDの合併の有無によって、OSA-/GERD-、OSA+/GERD-、OSA-/GERD+、OSA+/GERD+の4群に分類した。咽喉頭異常感の重症度はVASで評価し、背景因子についてもESS、PSQI、HADSなどアンケート調査を実施した。治療は持続陽圧呼吸療法（CPAP）、口腔内装具（OA）、プロトンポンプインヒビター（PPI）内服を単独あるいは複合的に併用して行い、治療による咽喉頭異常感改善の効果判定は3ヶ月後に行った。

### 【結果】

OSAとGERDの合併は、OSA-/GERD-：4例、OSA+/GERD-：6例、OSA-/GERD+：3例、OSA+/GERD+：4例であった。PSGの結果からは、無呼吸低呼吸指数（AHI）および覚醒指数は、OSA+群ではOSA-群より有意に高かった。また、24時間pHモニタリングでは、夜間の食道逆流時間率は食道の総逆流時間率よりも低値を示した。これは、下咽頭についても同様の結果であった。治療の対象患者は持続陽圧呼吸療法（CPAP）単独（8例）、口腔内装具（OA）単独（4例）、プロトンポンプインヒビター（PPI）とCPAPの併用（1例）、PPIとOAの併用（2例）、PPI単独（1例）、および無治療（1例）であったが、治療前後の咽喉頭異常感はVAS評価で統計学的に有意な改善が認められた

（ $p < 0.001$ , Student's t-test）。特にOSA+/GERD-群では、全例で咽喉頭異常感のVASが改善した。

### 【考察】

本研究では、難治性咽喉頭異常感患者17例においてOSA合併が10例とGERDの7例よりも多かった。咽喉頭異常感症は症状名であり、特定の原因で発症する疾患ではない。GERDや咽喉頭の慢性炎症、神経症などが原因と考えられていたが、今回の研究からOSAは見過ごされていた可能性が示唆される。しかし、OSAが直接的に咽喉頭異常症を発症させるか、あるいはOSAがGERDや咽喉頭の炎症、口腔乾燥を助長して、間接的に咽喉頭異常症を発症させるかは議論の余地がある。いずれにしても、本研究からOSAを改善させることにより、咽喉頭異常感症が改善する可能性が高いが、その理由として以下のことが考えられる。①CPAP治療により夜間の酸逆流を抑制され、咽喉頭異常感が改善する。②OSAによる呼吸性覚醒回数が減少することにより、夜間の酸逆流回数を抑えられて咽喉頭異常感が改善する。③CPAPやOAを使用により口呼吸が鼻呼吸になり、咽喉頭異常感が軽快する。④OSA治療で睡眠分断が解消され精神的要因が改善する。以上のことから、咽喉頭異常感症の診療においてはOSAの関与も念頭に置く必要がある。

### 【審査の内容】

主査の城教授から1) GERDの定義について、2) CPAPで咽喉頭異常感が改善する理由について（脳のhypersensitiveとの関連など）、3) 咽喉頭の知覚神経支配について、4) 横断研究について等、計6項目、続いて第1副査の渋谷教授から1) HADSの正常値について、2) 口腔異常感について、3) OAで悪化した症例の有無について、4) GERDの口腔症状について、5) CPAP治療とOA治療の適応について等、計6項目、第2副査の村上教授から1) 咽喉頭異常感の定義について、2) 咽喉頭異常感のGERD以外の原因について、3) アンケートによる診断の意義について、4) OSA患者に咽喉頭異常感が多いというエビデンスについて、5) 咽喉頭異常感症の治療プロトコール等、計7項目の質問があった。これらの質問に対して、申請者からはおおむね適切な回答が得られた。以上より、本論文の著者は学位論文の内容を十分に把握し、また、大学院修了者としての学力を備えていると判断した。本研究は、咽喉頭異常感の原因の一つに閉塞性睡眠時無呼吸があることを示唆した有意義な研究であり医学的にも高く評価される。よって、本論文の著者は、博士（医学）の学位を授与するのに値するものと判定した。

論文審査担当者 主査 城 卓志

副査 渋谷恭之 村上信五