

氏 名	川 口 真 平
(ふ り が な)	(かわぐち しんぺい)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 29 年 7 月 5 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 名	Exploratory research on latent esophageal motility disorders in dysphagia patients (嚥下困難患者における潜在的な食道運動機能異常 の探索的研究)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 河 田 了 教授 林 道 廣 教授 前 村 憲 太 朗

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《緒言》

嚥下困難 (dysphagia) は初期の段階で正しい診断を行い、適切な治療を行うための大切な警告症状である。嚥下困難は口腔咽頭嚥下障害と食道嚥下障害に分類される。問診により、食道嚥下障害と分類された患者に対してまず施行すべき検査は上部消化管内視鏡検査であるが、機能的な病態の解明には通じない。一方で非びらん性胃食道逆流症 (non-erosive reflux disease ; NERD) の臨床的診断には問診票を使用することが多く、その代表的な問診票である frequency scale for the symptoms of gastroesophageal reflux disease (FSSG) の感度は 62%、特異度は 59% と報告されている簡便なスケールである。FSSG に挙げられている症状項目として胸焼け、呑酸と並んで嚥下困難感がある。そのため、嚥下困難感を訴えた患者に対して上部消化管内視鏡検査を施行した結果器質的な異常を認めなかった症例は NERD と診断されてしまい、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) 等の制酸剤が漫然と投与され、なかには身体表現性障害と診断されているケースも存在している。

High resolution manometry (HRM)は食道運動機能を評価するのに適した検査であり、2012 年にシカゴ分類が一般的に認知されて以降、簡便かつ客観的に食道運動機能異常の診断ができるようになった。Izawa らは胸焼け症状を訴え、上部消化管内視鏡検査で器質的疾患が除外され、通常量の PPI 内服を 8 週間以上行ったが改善のなかった被験者に対して食道運動機能検査を行い 25%に運動機能異常を認めたと報告しているが嚥下困難感を主訴とした母集団で行った既報はない。

《目的》

嚥下困難感を訴える患者のなかで、上部消化管内視鏡検査によって器質的疾患が除外され、かつ通常量の PPI 内服を 8 週間以上行ったが改善のなかった症例を対象に、HRM を施行することによって、食道の機能性疾患がどの程度潜在的に存在するかを検討した。

《対象》

2011 年 7 月から 2013 年 12 月までに、嚥下困難感を主訴として大阪府済生会中津病院を受診し、上部消化管内視鏡にて器質的疾患がなく、かつ標準量 PPI を 8 週以上投与しても症状改善を認めなかった 20 歳以上の患者 100 例を対象とした。

《方法》

対象とした患者に HRM を施行し、シカゴ分類を用いて食道運動機能を評価した。評価項目は下部食道括約筋 (lower esophageal sphincter ; LES) 静止圧、平均積算弛緩圧 (integrated relaxation pressure ; IRP)ならびに正常一次蠕動波出現率、一次蠕動速度、積算遠位収縮 (distal contractile integral ; DCI)とし、アルゴリズムに従って疾患を分類した。

《結果》

平均年齢は 59.31 ± 16.51 歳。男：女=45(平均年齢 58.80 ± 17.11 歳)：55(平均年齢 59.73 ± 15.84 歳)であった。これら 100 例をシカゴ分類のフローチャートに従い疾患別に分類した。LES の弛緩残圧を評価する IRP が基準値以上である症例を抽出したところ 29 例が該当した。そのうち正常な 1 次蠕動波を示さないアカラシアは 13 例、正常な 1 次蠕動波を示す胃食道接合部通過障害 (EGJ outflow obstruction) は 16 例であった。IRP が基準値未満の中で、一次蠕動速度が 4.5 秒未満であるびまん性食道攣縮(diffuse esophageal

spasm) が 3 例、蠕動波の収縮の強さを評価する積算遠位収縮が 5000mmHg-s-cm 以上である高圧蠕動/過剰収縮食道 (hypertensive peristalsis) が 7 例であった。また、20mmHg 等圧線が 2cm 以上途絶する欠損を有する微弱蠕動(weak peristalsis)が 14 例、10 回の嚥下の中で 3 回以上の蠕動不全を認める高頻度蠕動不全 (frequent failed peristalsis) が 5 例認められた。40 例が正常と診断され、カテーテルの挿入不可能例が 2 例であった。

《考察》

本研究は胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease ; GERD)で認める症状の一つである嚥下困難感を訴える患者に対し HRM を行い、食道運動機能異常をみた報告である。Dekel らも嚥下困難感を訴える患者に対して HRM を行っている。彼らの結果と比較するとアカラシアと食道胃接合部通過障害の割合は本研究の結果で高く、高圧蠕動/過剰収縮食道の割合はほぼ同じ結果であった。びまん性食道攣縮の割合や微弱性蠕動と高頻度蠕動不全の割合は本研究で低い結果となった。GERD の病態は胃内容物の食道内への逆流であるが、逆流したものを胃は押し込めない微弱性蠕動と高頻度蠕動不全も症状増悪の一因となる。本研究と異なり Dekel らの母集団には PPI に奏効する GERD 患者が含まれていたため微弱性蠕動と高頻度蠕動不全の割合が高くなったと考えた。

また、Izawa らの報告では PPI 抵抗性 NERD 対して HRM を施行したところ食道運動機能異常は 25%に留まる結果であり本研究との乖離がみられた。その原因として、彼らが行った食道運動機能評価が Castell らの評価方法であったこと、対象が胸焼け症状を訴える患者であったのに対して、本研究では嚥下困難感を訴える患者を対象としていることが考えられた。

今回の研究対象とした嚥下困難感を訴え上部消化管内視鏡検査で原因と考えられる器質的疾患がなくかつ標準量 PPI を 8 週以上投与しても症状改善を認めなかった患者のうち半数以上になんらかの食道運動機能異常が検出されることが判明した。そのうち、内視鏡検査で診断され得なかったアカラシアが 2 割ほど存在していることも特徴的であった。アカラシアは治療法がある程度確立されている疾患であり、早期に診断し早期に治療を行うことが病悩期間の短縮につながると考えられた。

《結論》

以上より、上部消化管内視鏡検査により原因が特定されず臨床的に PPI 抵抗性 NERD 診断された患者、特に嚥下困難感を中心症状とする患者に対して、積極的に食道運動機能検査による評価を行うことが重要であると考えた。

論文審査結果の要旨

本研究において、嚥下困難感の症状を持つ患者に対する high resolution manometry (HRM)による食道運動機能評価の重要性が示された。日常診療における嚥下困難感は一般的な症状であるが、その鑑別疾患は多岐にわたり診断に難渋する症例が少なくない。嚥下困難感は器質的な通過障害によって出現する症状であり、器質的疾患の診断として上部消化管内視鏡検査が必要になる。一方嚥下困難感は胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease ; GERD)によく見られる症状であるが、GERD は食道粘膜傷害を有する場合には erosive GERD、粘膜傷害を有さない場合には non-erosive GERD(NERD)と診断されることが多い。嚥下困難感を有する NERD に対して漫然と GERD 治療薬であるプロトンポンプ阻害薬(PPI)が投与され続ける症例が多くある。そのためそのような症例に対する食道の機能的評価が重要であると考えられた。本研究では上部消化管内視鏡検査で器質的疾患や erosive GERD を除外し、かつ通常量の PPI を 8 週間投与して嚥下困難感が改善しない症例を対象とすることにより、難治性とされるいわゆる「PPI 抵抗性 NERD」を母集団として絞った検討を施行した。その結果、半数以上の症例において機能性疾患が存在していた。また内視鏡的に診断が不可能であったアカラシアが約 20%存在していたことが示された。これらの結果は難渋している嚥下困難感を有する症例に対しての治療戦略に幅をもたせるだけでなく、アカラシア症例を新たに診断でき、その結果その病悩期間の短縮や再発率の低下をもたらすことができる。

本研究により嚥下困難感を有する PPI 抵抗性 NERD 患者に対して、HRM による食道運動機能評価を施行する有用性および重要性が証明された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Digestion 95(4): 269-274, 2017 doi: 10.1159/000470901