

表 題 食道アカラシアにおける胸痛の臨床的特徴と  
経口内視鏡的筋層切開術後の短期成績についての  
研究

論文の区分 論文博士

著 者 名 福田 久

所 属 自治医科大学  
内科学講座 消化器内科学部門

2024 年 8 月 15 日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学 専攻 専攻科 消化器内科学  
職名・氏名 教授・山本 博徳

## 目次

### 1. 背景

1-1. 食道アカラシアの歴史	1
1-2. 疫学	2
1-3. 食道アカラシアの症状	2
1-4. 食道アカラシアの病態	2
1-5. 食道アカラシアの診断について	4
1-6. 食道アカラシアの治療について	8
1-7. 非心臓性胸痛（Non-Cardiac chest pain：NCCP）について	10
2. 食道アカラシアにおける胸痛についての研究	10
2-1. 本研究の背景	10
2-2. 本研究の方法	10
変数	14
解析 1	15
解析 2	17
統計解析	21
2-3. 本研究の結果	21
胸痛の重症度と患者の QOL への影響	28

POEM 後の胸痛残存の危険因子	36
2-4. 本研究の考察	44
2-5. 本研究の結論	47
謝辞	47
参考文献	48

# 食道アカラシアにおける胸痛の臨床的特徴と経口内視鏡的筋層切開術後の短期成績についての研究

## 1. はじめに

### 1-1. 食道アカラシアの歴史

食道アカラシアとは「下部食道括約筋（lower esophageal sphincter: LES）の弛緩不全による食物の通過障害や、食道の異常拡張などがみられる機能的疾患である」と定義されている<sup>1</sup>。

食道アカラシアの歴史は長く、1672年にTomas Willisによって最初に報告された。Willisは鯨の骨とスポンジで作成した拡張器で治療を行い成功をおさめている<sup>2</sup>。またMikuliczは、病態が噴門の痙攣によるものとしてKardio-spasmと命名した。その後、1920年代にHurstにより病態が括約筋の弛緩不全によるものとして、ギリシャ語の*khalasis*から*achalasia*と命名された<sup>3</sup>。現在では*esophageal achalasia*、食道アカラシアと呼ばれている。

### 1-2. 疫学

食道アカラシアは比較的稀な疾患であり、年間発症率は0.4～1.37/10万人・年と報告されており<sup>4-5</sup>、有病率は10万人あたり10～15.7例と推定されている<sup>6</sup>。

性差はなく、本邦における罹患率および期間有病率は他国と同程度である<sup>7,5)</sup>。

### 1-3. 食道アカシアの症状

食道アカシアの症状としては嚥下困難、未消化な食物残渣の嘔吐、体重減少そして胸痛などが挙げられる。重症度スコアとしては、Eckardt スコア<sup>8)</sup>が広く用いられている（表 1）。Eckardt スコアは、嚥下障害、逆流、胸痛、体重減少の各 4 点スコアの合計を 0～3 で表したもので、スコアが高いほど食道アカシアの症状が重症であることを示す（最高で 12 点）。

表 1 Eckardt スコア

スコア	体重減少 (kg)	つかえ感	胸痛	逆流
0	なし	なし	なし	なし
1	<5	たまに	たまに	たまに
2	5-10	毎日	毎日	毎日
3	>10	毎食	毎食	毎食

### 1-4. 食道アカシアの病態

中枢・末梢の迷走神経、食道壁在神経叢に至るいずれか、または複数箇所の障害

により発症するが、その発症原因は明らかではない<sup>9</sup>。ウイルス感染や神経疾患が原因となり、食道平滑筋のアウエルバッハ神経叢で炎症反応や自己免疫反応が起こり、神経節細胞の変性のために弛緩不全が起こり、食道蠕動が消失することによって発症するとの報告もある<sup>10</sup>。

食道アカラシアの手術標本からは筋層における Auerbach 神経叢の変性や Cajal 介在細胞 (intestinal cells of Cajal: ICC) の減少を認めるとされている。食道アカラシアは後述する高解像度マノメトリー (high resolution manometry: HRM) により 3 タイプに分類されるが、病型により神経細胞の障害や ICC の減少には差異があり、病態が異なる可能性があるとして報告されている<sup>11</sup>。

またヒトヘルペスウイルス 1 (HSV1) がコードするマイクロ RNA が食道アカラシア患者の下部食道括約筋の生検サンプルから同定されている。対照被験者の組織からは HSV1 の RNA は検出されていないことから HSV1 と食道アカラシアの発症および進行に関連がある可能性が指摘されている<sup>12</sup>。

このように様々な可能性が示唆されてはいるものの、食道アカラシアの原因は未だ明らかになっていないのが現状である。

## 1-5. 食道アカラシアの診断について

食道アカラシアの診断は古くは食道造影検査による X 線診断が主体であった。

その後、上部消化管内視鏡検査の普及とともに内視鏡による診断が行われるよ

うになったが、その診断能は高くはなかった。特に食道の拡張や変形などの形態

的な変化が生じていない段階での早期診断は困難である<sup>13</sup>。1990 年代に入り高

解像度マノメトリー (high resolution manometry: HRM) が開発され、食道内圧

を食道全体で連続的に測定することが可能となった。HRM により造影検査や内

視鏡検査では拾い上げられなかった初期の症例においても診断することが可能

となった。現在では HRM を用いた Chicago 分類により食道アカラシアは 3 タ

イプに分類されている<sup>14</sup>。LES の弛緩不全は全てのタイプでみられるが、食道体

部の圧変化により①Type I : failed peristalsis with elevated LES pressure、②Type

II : panesophageal pressurization with elevated LES pressure、③Type III :

premature (spastic) contractions with elevated LES pressure に分類されている。

Chicago 分類では integrated relaxation pressure (IRP) が基準値以上であること

をもって、LES の弛緩不全ありと定義している。IRP とは嚥下した後の 10 秒間

における任意の 4 秒間の平均 EGJ 圧の最小値と定義されている。HRM では LES

圧だけではなく、食道体部の収縮についても積算遠位収縮 (distal contractile

integral; DCI) で評価することができる。DCI は収縮の強度×持続時間×長さ

(mmHg/s/cm) で求められる。

現在は上述の食道造影検査、上部消化管内視鏡検査、食道内圧検査を組み合わせ  
て総合的に診断することが一般的となっている<sup>1,15</sup> (図 1-3)。

他に食道アカラシア関連疾患として、食道胃接合部通過障害 (esophagogastric  
junction outflow obstruction; EGJOO)、ジャックハンマー食道 (Jackhammer  
esophagus; JE)、下部食道痙攣 (distal esophageal spasm; DES) などがあり、こ  
れらの疾患も HRM により診断が可能である。

図 1 食道アカラシアの食道造影像

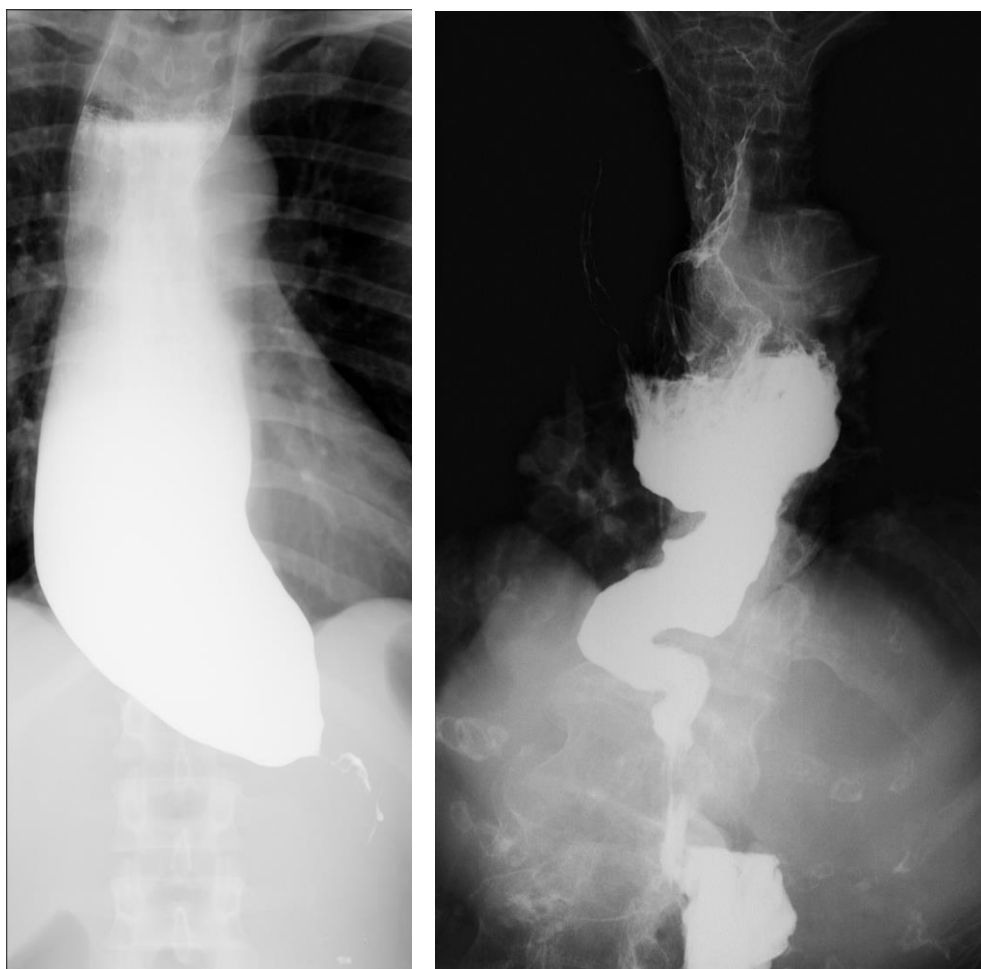
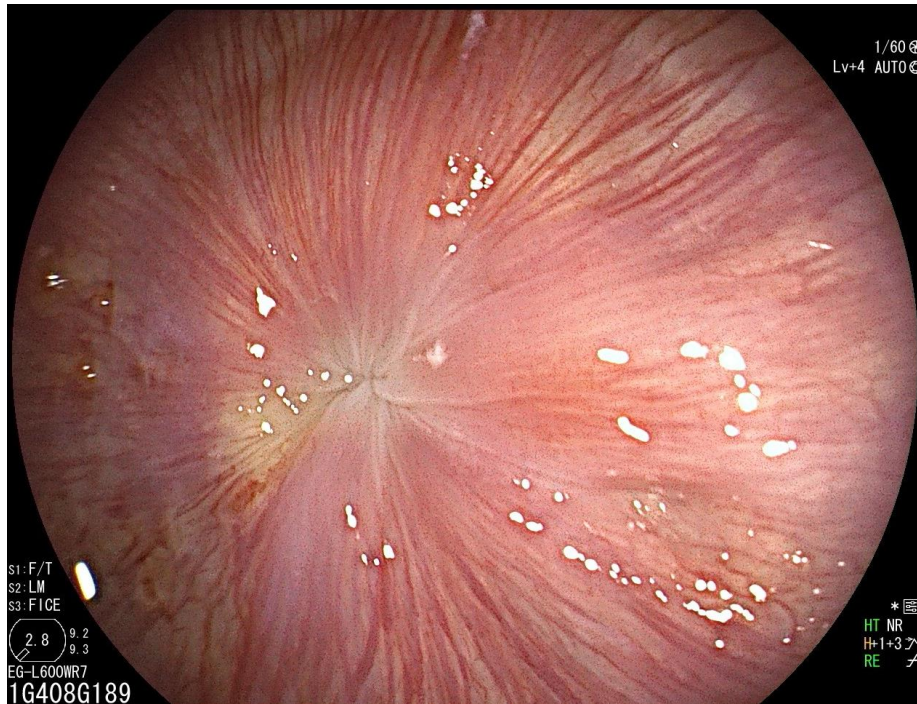
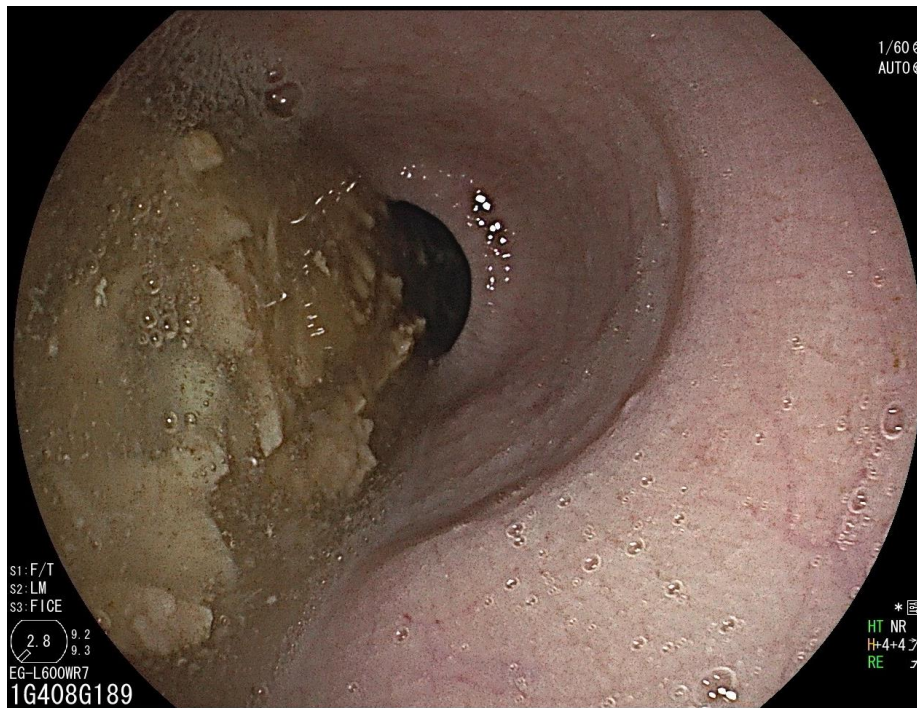




図 2 食道アカラシアの内視鏡像

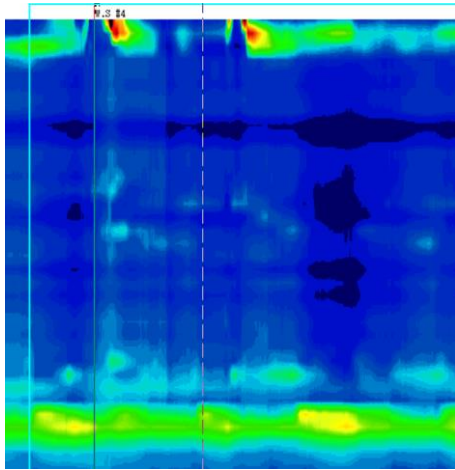


ロゼッタ (Rosette)

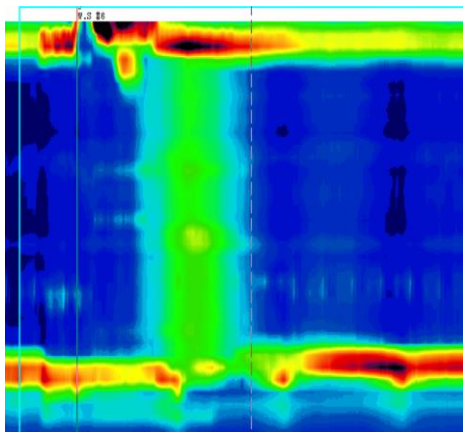


食道内への食物残渣の貯留

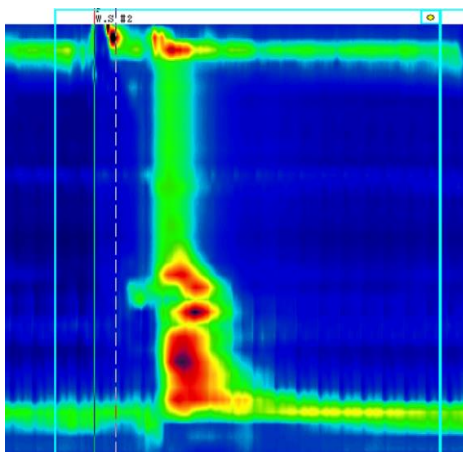
図3 食道アカラシアの食道内圧による分類（Chicago 分類）



Type I



Type II



Type III

いずれの Type も IRP 値が正常上限値を越えていることが必須である。Type I

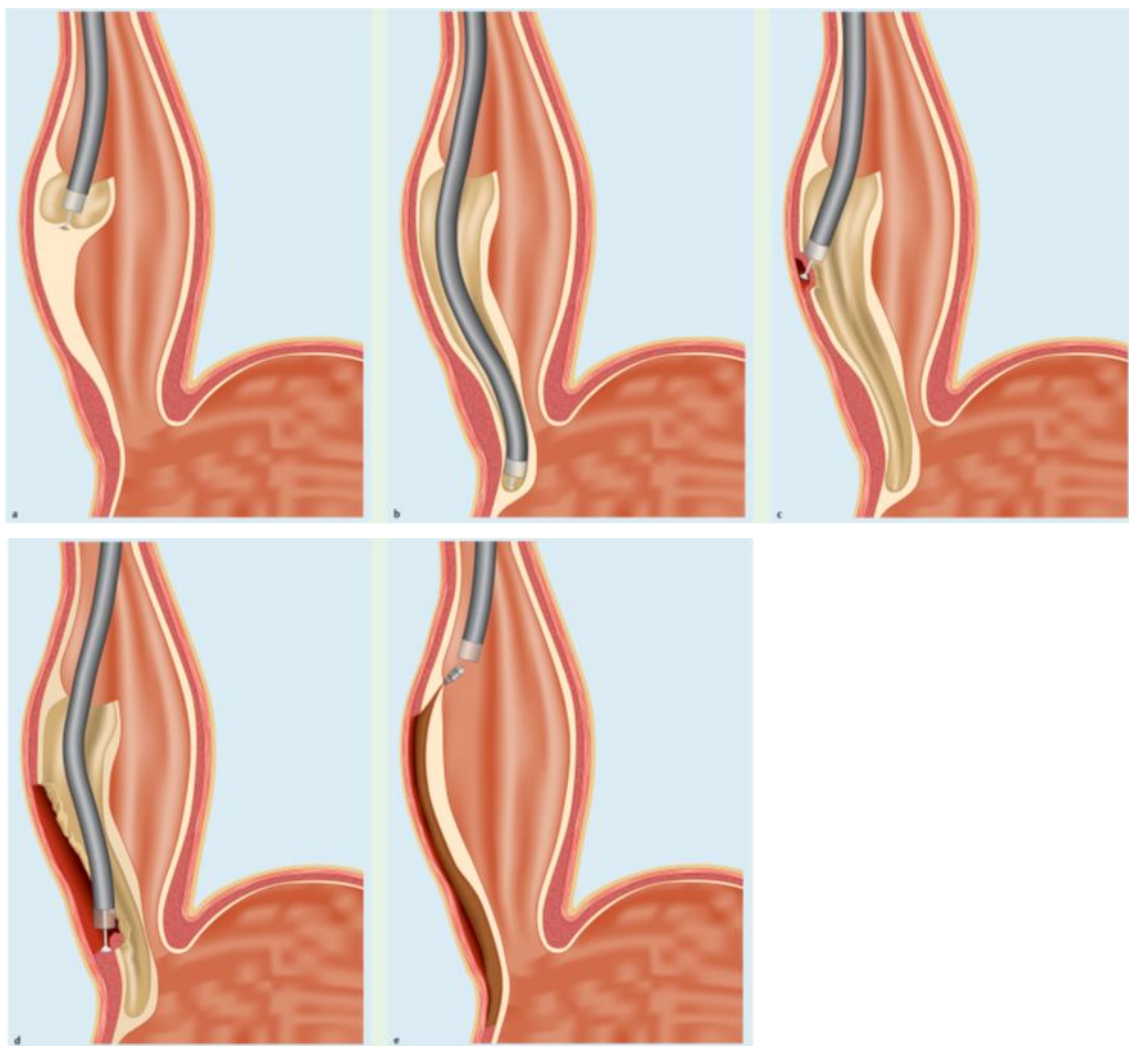
は IRP 高値に加えて全ての嚥下で食道体部の収縮を認めないものである。Type II は 20%の嚥下において全食道内圧上昇（panesophageal pressurization）を伴うものであり、Type III は 20%の嚥下で未熟収縮を伴うものである。

#### 1-6. 食道アカラシアの治療について

現時点では、食道アカラシアに対する根治的な治療法はない。食道アカラシアにおける根治とは一次蠕動の回復、下部食道括約筋の機能的な回復が得られることだが、それらを実現する治療法は未だ開発されていない。治療選択肢としては薬物療法、内視鏡的バルーン拡張術、ボツリヌス毒素注入療法、Heller-Dor 手術などの外科手術、経口内視鏡的筋層切開術（Peroral endoscopic myotomy; POEM）<sup>16</sup>などがある。いずれの治療法も食道胃接合部の通過障害を改善させて、つかえ感などの症状を軽減させることが治療の目的である。

POEM は 2008 年に Inoue らによって開発された内視鏡的治療である<sup>16-17</sup>。粘膜下層へ局注を行った後に縦方向に粘膜切開を行い、エントリーを作成する。そのエントリーから粘膜下層へスコープを挿入し、食道から食道胃接合部へ粘膜下層トンネルを作成する。粘膜下層トンネルが胃側へ達したら、内輪筋を切開する。最後にエントリーをクリップなどで縫縮して手技は完了する（図 4）。

図4 POEM の手順（文献 16 より引用）



## 1-7. 非心臓性胸痛（Non-Cardiac chest pain：NCCP）について

NCCP は、心疾患以外の原因で繰り返し起こる狭心症様の胸部痛と定義されている<sup>18</sup>。NCCP の原因としては胸膜炎や肋間神経痛などのほか、逆流性食道炎を含めた食道疾患が 30～60%を占めるとされる<sup>19</sup>。NCCP の有病率は 25%と報告されている<sup>20-21</sup>。一般人口を対象としたオンライン調査では 5%が胸痛を訴え、そのうち 30%が医療機関を受診したと報告されている。受診者全体の 70%が NCCP と診断され、NCCP 患者のうち、食道アカラシアが占める割合は 2%であった<sup>22</sup>。

主たる症状は心臓が締め付けられるような狭心症様の疼痛であり、強い不安感や Quality of life (QOL) の低下の他、医療機関の頻繁な利用につながっており、医療費や医療資源の問題も指摘されている<sup>23</sup>。

## 2. 食道アカラシアにおける胸痛についての研究

### 2-1. 背景

食道アカラシアにおける胸痛について

胸痛は食道アカラシアの 42.0～63.4%と比較的よく認められる症状であり<sup>24-26</sup>、前述のように患者の QOL を下げる要因となっている。胸痛と食道運動異常との関連性は低く<sup>27</sup>、また筋層の厚みとも相関はないと報告されている<sup>28</sup>。Heller-



Dor 手術を受けた症例では胸痛が持続する危険因子として、罹病期間が短期間であることと複数回の治療歴が報告されている<sup>29</sup>。しかし、これらの報告は食道アカラシアが希少疾患であることもあり、十分な症例数での検討がなされておらず、議論の余地がある。

2010 年、低侵襲な内視鏡治療として POEM が報告され<sup>16</sup>、その有効性は外科的筋層切開術に劣らないと報告されている<sup>30</sup>。現在 POEM はアカラシアの標準的な治療法であり<sup>6,15</sup>、下部食道痙攣や EGJOO などのアカラシア類縁疾患にも適応が拡大された<sup>31</sup>。外科的筋層切開術と POEM の大きな違いは、POEM では食道筋切開の入り口が食道内腔側に作られるため、食道筋切開の方向や長さを自由に選択できるのに対し、外科的筋切開術では基本的に腹腔側からのアプローチになるため、解剖学的なアクセスが制限されることである。したがって、POEM は外科的筋切開術よりも汎用性が高く、侵襲の少ない治療選択肢となる。POEM の有効性についての報告は数多くあるが、POEM の胸痛に対する有効性と治療抵抗性因子に焦点を当てた報告はない。

そこで我々はアカラシア関連疾患に関する大規模多施設共同研究（Japan Achalasia Multicenter study: JAMS）を実施した。本研究では、JAMS データベースを用いて、アカラシア関連疾患における非心臓性胸痛の特徴と、POEM 後の持続的胸痛の危険因子を解析した。本研究の目的は、アカラシア関連疾患にお

ける胸痛のリスク因子を解明し、胸痛に対する POEM の有効性および治療抵抗性因子を明らかにすることである。

## 2-2. 方法

JAMS は、日本国内で食道運動障害の症例数が多い 14 施設で実施された(表 2)。

2010 年から 2020 年の間に、標準的な検査法 (HRM、食道造影、上部消化管内視鏡検査を含む) で診断され、治療を受けたアカラシア関連疾患患者 3,707 人を登録した。本研究は、すべての関係施設の倫理委員会 (自治医科大学の承認番号; 20-126) の承認を得て、ヘルシンキ宣言に従って実施された。インフォームド・コンセントは、ウェブサイト上のオプトアウト・システムを介して得た。

各病院から有効な症例データを収集するために、研究専用のデータ入力シートを作成した。調査項目は、アカラシア関連疾患の発症・診断時の年齢、症状の持続期間、性別、肥満度 (BMI)、前治療歴、米国麻酔科学会身体状態 (ASA-PS)、HRM 診断、アカラシアのタイプ、食道拡張の程度などであった。POEM を受けた患者では、筋層切開の方向や長さ、有害事象、治療成績などの手技関連因子も解析した。データベースは電子カルテと内視鏡記録を用いて構築され、14 病院のデータをもとに大規模なデータベースを作成した。

表 2 研究参加施設

No.	都道府県	施設名	所属名	倫理
1	栃木	自治医科大学	内科学講座消化器 内科学部門	20-126
2	新潟	新潟大学大学院医歯学総合研究 科	消化器内科学分野	2020-0308
3	東京	昭和大学 江東豊洲病院	消化器センター	20T7052
4	兵庫	神戸大学医学部附属病院	消化器内科	B200195
5	福岡	福岡大学病院	消化器外科	U21-03-002
6	長崎	長崎大学大学院医歯学総合研究 科	消化器内科学分野	21021504
7	宮城	東北大学	総合外科	2020-1-1030
8	岡山	岡山大学病院	消化器内科	2102-001
9	大阪	大阪市立大学大学院医学研究科	消化器内科	2020-282
10	福岡	九州大学大学院医学研究院	病態制御内科学	2020-657
11	大分	大分大学	消化器内科	2092
12	福島	福島県立医科大学附属病院	内視鏡診療部	2020-256
13	青森	弘前大学大学院医学研究科	消化器血液内科学 講座	2020-216
14	鳥取	鳥取大学医学部附属病院	消化器内科	20A177





## 変数

連続因子（年齢、症状の持続期間、BMI）は、結果の解釈を容易にするために、一般的に使用されているカットオフ値に従ってカテゴリー変数として扱った。

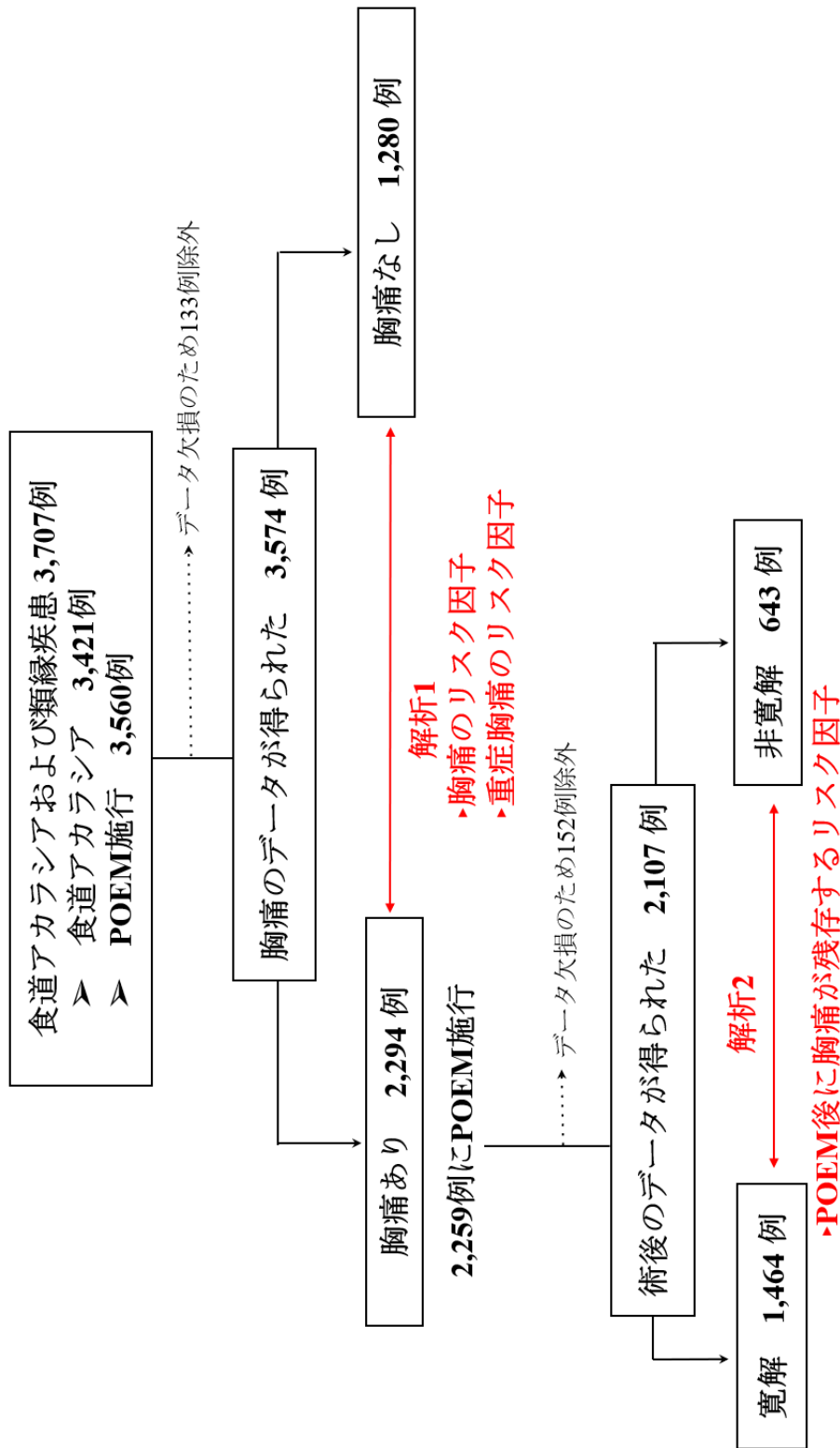
胸痛の有病率と重症度は、Eckardt スコア<sup>8</sup>を用いて評価した。Eckardt スコアは、嚥下障害、逆流、胸痛、体重減少の各 4 点スコアの合計を 0～3 で表したもので、スコアが高いほどアカラシア関連疾患の症状が重症であることを示す（最高 12 点）。重度の胸痛は、毎日または 1 日に数回起こる痛みと定義された。患者の身体状態を明らかにするために、ASA-PS も調査した<sup>32</sup>。HRM の診断は Chicago classification criteria v3.0 に基づいて行われた<sup>33</sup>。LES の弛緩不全を評価するため、IRP を測定した。食道造影上、アカラシアの形態のタイプは食道アカラシア取り扱い規約 第 4 版に従い、non-sigmoid または sigmoid と定義された<sup>34</sup>。食道造影による食道内腔の直径から、食道拡張の程度を grade I（3.5cm 未満）、grade II（3.5～6cm）、grade III（6cm 以上）に分類した<sup>34</sup>。有害事象の重症度は Clavien-Dindo 分類を用いて I から V までの 7 段階で評価した<sup>35</sup>。

## 解析 1 POEM 前の胸痛の特徴と関連因子

アカラシア関連疾患における胸痛の有病率に関する患者の特徴と関連因子を明らかにするために、連続した 3,707 人の患者を、Eckardt スコアに関する詳細なデータがない 133 人の患者を除外した後、胸痛の有無によって分類した(図 5)。

その後、胸痛の有無とその相対的重症度に関連する因子を同定するために、患者の特徴を分析した。さらに、胸痛の詳細な特徴に関するデータを医療記録からこれらの項目を検索した：(a)初期症状、(b)先行する胸痛の期間、(c)部位、(d)時期、(e)放散痛、(f)胸痛が患者の QOL に及ぼす影響。

図5 本研究のフローチャート



## 解析 2 胸痛に対する POEM の有効性

POEM を行った 3 ヶ月後の追跡調査における POEM の胸痛に対する有効性を解析し、完全寛解（POEM 後に胸痛が消失）と非完全寛解（POEM 後に胸痛が残存）に分類した。さらに、非寛解は部分寛解（胸痛の重症度が緩和）と治療抵抗性胸痛（POEM 後に胸痛の重症度に変化なし）に分類された。その後、非寛解に関連する患者特性および POEM 手技を分析した。さらに、(a)POEM 後の胸痛が患者の QOL に与える影響、(b)POEM 後の胸痛の自然経過についてカルテデータを用いて分析した。

アカラシア関連疾患患者 (n=3,574) および胸痛患者 (n=2,107) における POEM 手技の特徴をまとめた（表 3）。早期発症（20 歳未満）、長期罹病期間（10 年以上）、診断時高齢（65 歳以上）は、それぞれ 332 例（9.3%）、1,131 例（31.6%）、1,010 例（28.3%）であった。全体として 828 例（23.2%）が、バルーン拡張術（n=701、19.6%）、Heller の筋層切開術（n=114、3.2%）などの前治療を受けていた。

表 3 食道運動障害患者（n=3,574）および胸痛患者に対する経口内視鏡的筋切開術（n=2,107）の特徴

Baseline characteristics	
発症年齢	40.0 (29.0, 56.8)
罹病期間、年	4.8 (2.0-11.0)
診断時の年齢	51.0 (39.0-67.0)
性、男性	1,804 (50.5%)
BMI	20.9 (18.7-23.6)
前治療の有無	828 (23.2%)
バルーン拡張	701 (19.6%)
Heller の筋層切開	114 (3.2%)

---

ASA-PS	I: 2,595 (72.6%)
--------	------------------

II: 880 (24.6%)
-----------------

III-IV: 98 (2.7%)
-------------------

---

Eckardt score	6 (4-7)
---------------	---------

---

食道アカシアの診断	3,301 (92.4%)
-----------	---------------

IRP on HRM, mmHg	27.1 (17.9-38.1)
(基準値：26mmHg)	

DCI on HRM, mmHg-s-cm	237.6 (30.8-1257.2)
(基準値：450～8000)	

---

食道の拡張度	I: 1,483, II: 1,891, III: 178
--------	-------------------------------

シグモイド型	854 (24.0%)
--------	-------------

---

POEM procedures
-----------------

---

筋層切開の方向、後壁	1,630 (77.5%)
------------	---------------

---

Myotomy length, esophagus (cm)	9 (7-12)
--------------------------------	----------

---

合併症 >II	76 (3.6%)
---------	-----------

---

備考. 欠損値: 食道の拡張度, 22; シグモイド型, 20; 筋層切開の方向, 3; 筋層切開長, 16.

略語. BMI body mass index, ASA score American Society of Anaesthesiologists score, IRP integrated relaxation pressure, HRM high resolution manometry, DCI distal contractile integral

## 統計解析

すべてのデータは中央値および四分位範囲、または該当患者数および百分率で示した。カテゴリー値および連続値は、それぞれ Pearson のカイ二乗検定および Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。胸痛の有無と重症度に関連する予測因子、および POEM 後の胸痛非寛解の危険因子を決定するために、単変量および多変量のロジスティック回帰モデルを用い、オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を算出した。多変量解析では、単変量解析で  $p < 0.05$  となった因子を含めた。胸痛の重症度と嚥下障害の相関は、POEM 前はスピアマン順位相関、POEM 後はマン・ホイットニーの U 検定で分析した。すべての統計解析は、SAS 統計ソフトウェアバージョン 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて行った。報告された p 値はすべて両側であり、 $p < 0.05$  を統計的に有意とみなした。

## 2-3. 結果

### 胸痛患者の有病率と特徴

胸痛は 2,294 人 (64.2%) と比較的高頻度に認められた (図 1)。胸痛患者では、発症時年齢が 20 歳未満 ( $p < 0.01$ )、治療歴あり ( $p < 0.05$ ) の患者が多かった。治療歴のある患者では、Heller 筋層切開の既往が統計学的に有意であった ( $p = 0.04$ )。一方、診断時年齢 65 歳以上 ( $p < 0.01$ )、男性 ( $p < 0.01$ )、ASA スコ



ア 2 以上 ( $p<0.01$ )、シグモイド型 ( $p<0.01$ ) は胸痛のない患者に多かった。

HRM による II 型および III 型アカラシアの診断 ( $p=0.30$ )、HRM 上の IRP および DCI (それぞれ  $p=0.84$ 、 $0.18$ ) は、胸痛の有無にかかわらず統計学的有意差はなかった (表 4)。

単変量解析では、胸痛の有無と正の相関を示した因子は治療歴 ( $p=0.04$ ) であり、胸痛と負の相関を示した因子は発症時年齢 20 歳未満 ( $p<0.01$ )、診断時年齢 65 歳以上 ( $p<0.01$ )、男性 ( $p<0.01$ )、ASA スコア II 以上 ( $p<0.01$ )、S 状結腸型 ( $p<0.01$ ) であった。単変量解析で胸痛と関連しなかった因子は、10 年以上の症状期間 ( $p=0.88$ )、BMI $<18.5\text{kg}/\text{m}^2$  ( $p=0.07$ )、II-III 型アカラシア ( $p=0.28$ )、HRM の IRP $\geq 26\text{mmHg}$  ( $p=0.51$ )、HRM の DCI $\geq 1000\text{mmHg}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$  ( $p=0.06$ )、食道拡張 ( $p=0.98$ ) であった。多変量解析では、胸痛のリスク上昇に関連する因子には治療歴が含まれた (OR : 1.39 [95%CI : 1.16-1.65]、 $p<0.01$ ) が、胸痛のリスク低下に関連する因子には診断時年齢 65 歳以上 (OR : 0.28 [95%CI : 0.23-0.33]、 $p<0.01$ )、男性 (OR : 0.70 [95%CI : 0.61-0.81]、 $p<0.01$ )、シグモイド型 (OR : 0.65 [95%CI : 0.55-0.77]、 $p<0.01$ ) であった (表 5)。

表 4: 胸痛のある患者 (n=2,294) とない患者 (n=1,280) の特徴

	胸痛あり (n=2,294)	胸痛なし (n=1,280)	<i>p value</i>
発症年齢, <20 歳	237 (10.3%)	95 (7.4%)	<b>0.005</b>
罹病期間, ≥10 年	724 (31.6%)	407 (31.8%)	0.914
診断時年齢, ≥65 歳	436 (19.0%)	574 (44.8%)	<b>&lt;0.001</b>
性, 男性	1,102 (48.0%)	702 (54.8%)	<b>&lt;0.001</b>
BMI<18.5	506 (22.1%)	316 (24.7%)	0.080

前治療歴	556 (24.2%)	272 (21.2%)	<b>0.047</b>
バルーン拡張	464 (20.2%)	237 (18.5%)	0.234
Heller の筋層切開	84 (3.7%)	30 (2.3%)	<b>0.040</b>
ASA score $\geq$ II	564 (24.6%)	414 (32.3%)	<b>&lt;0.001</b>
Type II,III achalasia*	586 (38.7%)	268 (36.4%)	0.299
IRP on HRM $\geq$ 26 mmHg	1010 (52.7%)	544 (54.0%)	0.535
DCI on HRM $\geq$ 1000 mmHg-s-cm	154 (26.5%)	131 (31.9%)	0.074
食道拡張度 $\geq$ II <sup>†</sup>	1,332 (58.3%)	737 (58.2%)	1.000

シグモイド型	466 (20.4%)	388 (30.6%)	<0.001
--------	-------------	-------------	--------

---

備考. \*P 値は Type II & III achalasia vs Type I achalasia で解析. †P 値は食道拡張度 Grade II & III vs I で解析.

欠損値: 食道の拡張度, 22; シグモイド型, 20.

略語. BMI body mass index, ASA score American Society of Anaesthesiologists score, IRP integrated relaxation pressure, HRM

high resolution manometry, DCI distal contractile integral

表 5: 胸痛に関連する危険因子

変数	単変量解析		多変量解析	
	OR (95% CI)	<i>p value</i>	OR (95% CI)	<i>p value</i>
発症年齢, <20 歳	0.696 (0.543-0.892)	0.004	1.030 (0.796-1.340)	0.814
罹病期間, ≥10 年	0.989 (0.854-1.150)	0.884		
診断時年齢, ≥65 歳	0.289 (0.248-0.336)	<0.001	0.276 (0.233-0.328)	<0.001
性, 男性	0.761 (0.664-0.873)	<0.001	0.704 (0.609-0.814)	<0.001
BMI<18.5	0.863 (0.735-1.010)	0.073		

前治療歴	1.19 (1.01-1.40)	0.042	1.390 (1.160-1.650)	<b>&lt;0.001</b>
ASA score $\geq$ II	0.682 (0.586-0.793)	<b>&lt;0.001</b>	1.110 (0.936-1.320)	0.227
Type II,III achalasia	1.11 (0.922-1.33)	0.278		
IRP on HRM $\geq$ 26 mmHg	0.950 (0.815-1.11)	0.509		
DCI on HRM $\geq$ 1000 mmHg-s-cm	0.769 (0.583-1.01)	0.064		
食道拡張度 $\geq$ II	1.0 (0.872-1.15)	0.976		
シグモイド型	0.58 (0.496-0.678)	<b>&lt;0.001</b>	0.653 (0.552-0.773)	<b>&lt;0.001</b>

略語. BMI body mass index, ASA score American Society of Anaesthesiologists score, IRP integrated relaxation pressure, HRM

high resolution manometry, DCI distal contractile integral

## 胸痛の重症度と患者の QOL への影響

胸痛の重症度が解析された 2,294 人の患者のうち、胸痛の頻度としては時々起こる場合が最も多かった ( $n=1,871$ ) が、毎日起こる胸痛 ( $n=270$ ) と 1 日に数回起こる胸痛 ( $n=153$ ) もまれではなかった。毎日胸痛が起こる患者と時々胸痛が起こる患者の間では、10 年以上の症状期間 ( $p=0.01$ ) と食道拡張  $\geq$  II ( $p=0.02$ ) に統計学的有意性が認められた。胸痛の有病率の解析と同様に、HRM 診断、IRP 値、DCI 値は、時折胸痛を訴える患者と重症の胸痛を訴える患者で有意差はなかった (表 6)。

単変量解析では、10 年以上の症状期間 ( $p<0.01$ )、食道拡張度  $\geq$  II ( $p=0.01$ )、シグモイド型 ( $p=0.04$ ) が胸痛の重症度と負の相関を示したが、他の変数には統計学的有意差はみられなかった。多変量解析では、10 年以上の症状期間 (OR : 0.69 [95%CI : 0.54-0.88]、 $p<0.01$ ) および食道拡張度  $\geq$  II (OR : 0.79 [95%CI : 0.63-0.98]、 $p<0.03$ ) が、重度の胸痛と負の相関をもつ独立した因子と定義された (表 7)。胸痛のない患者 1,280 人のうち、799 人 (62.4%) が 1 日に数回嚥下障害を訴えたのに対し、1 日に数回胸痛のある患者 153 人のうち、125 人 (81.7%) が 1 日に数回嚥下障害を訴えた。嚥下障害の重症度と胸痛の相関を分析したところ、嚥下障害と胸痛の Spearman の相関係数はわずかな相関 ( $r=0.09$ 、 $p<0.01$ ) を示した (図 6(a))。

さらに胸痛の詳細な特徴もまとめた (図 7)。胸痛を有する患者のうち、41%の患者はアカラシアの初期症状として胸痛を有しており、他の症状が出現する前の胸痛の先行期間は 2 年以上であった患者が 32%、1 年以上であった患者が 19%であった。胸痛のある患者の 78%は前胸骨にあり、18%は背部痛であった。胸痛の時期は不規則で、63%は食事とは関係なく、21%は頸部や頭部に広がる放散痛であった。胸痛のため、60%の患者は QOL が中等度または高度に阻害されたと感じていた。

図6 嚥下障害と胸痛の相関

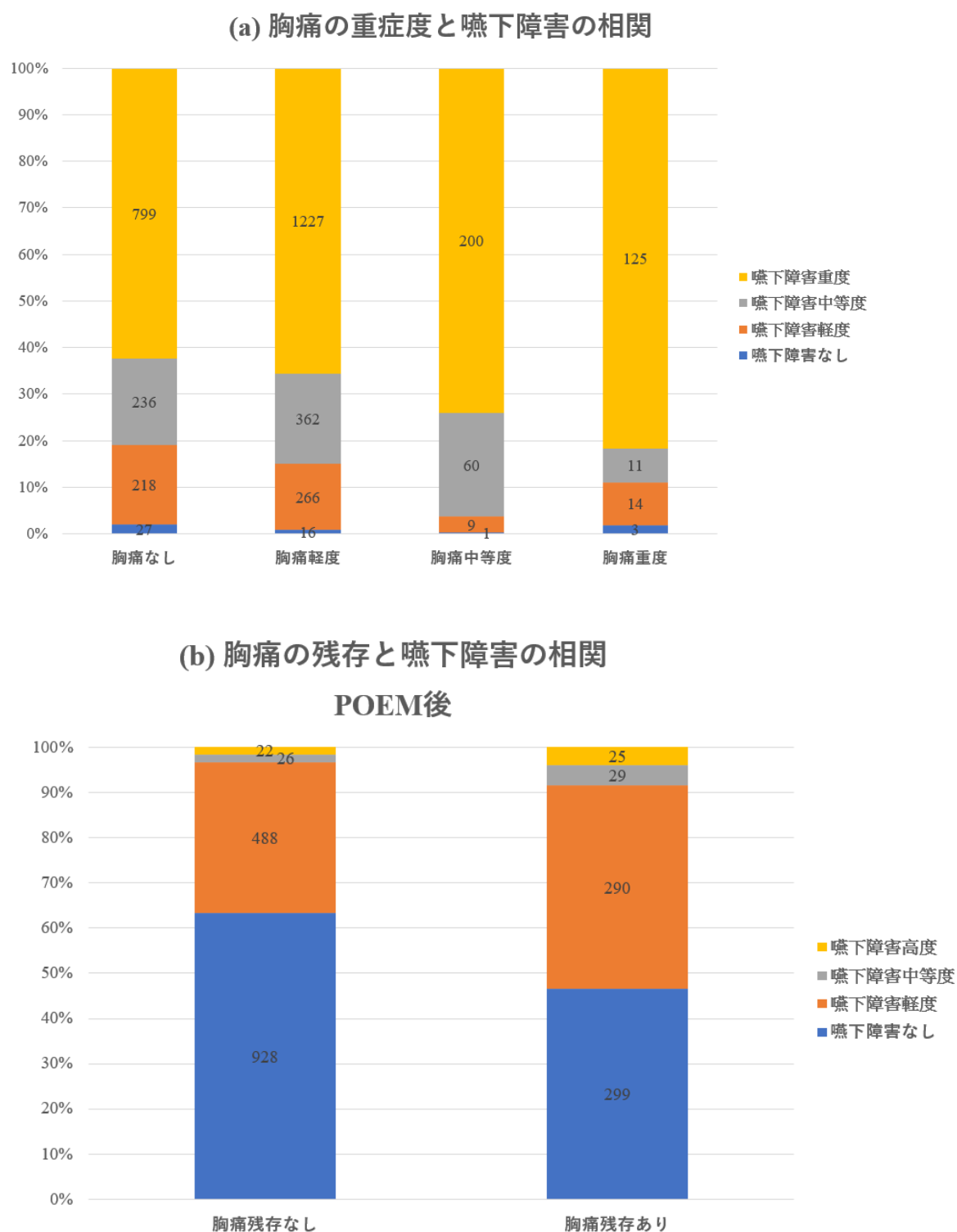
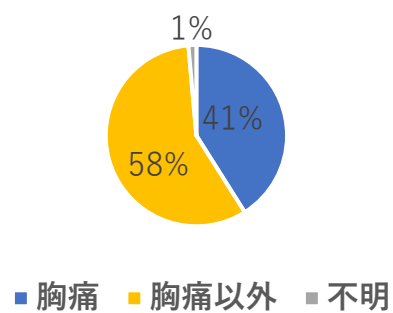


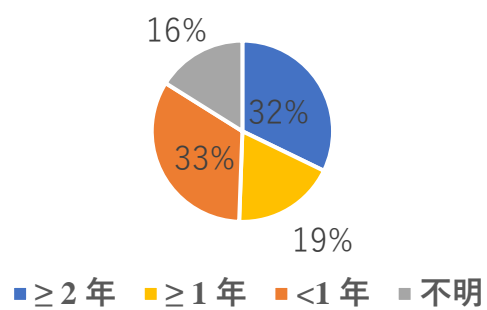


図 7 胸痛の詳細

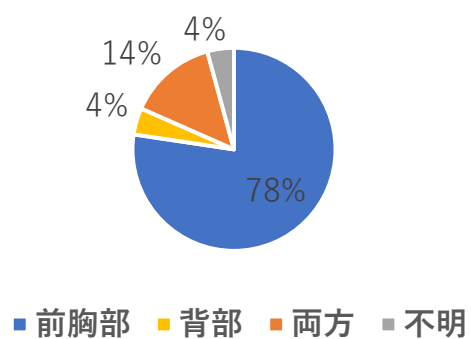
(a) 発症時の症状



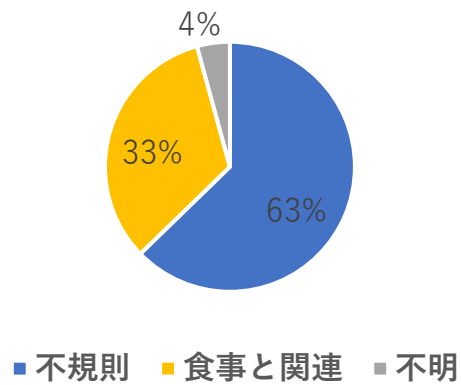
(b) 胸痛の先行期間



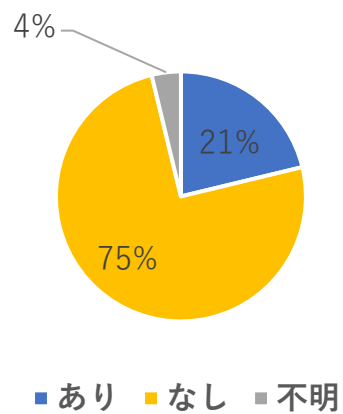
(c) 胸痛の部位



#### (d) 胸痛の出現するタイミング



#### (e) 放散痛



#### (f) 胸痛のQOLへの影響

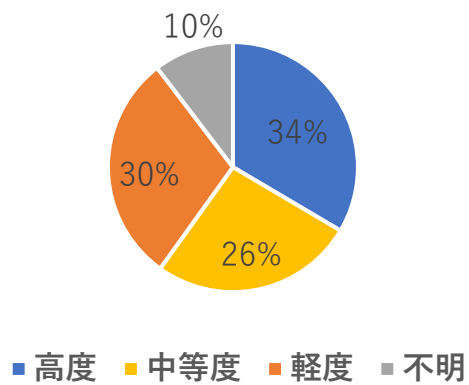


表 6: 胸痛患者の特徴とその重症度 (n=2,294)

変数	ときどき (n=1,871)	毎日 (n=270)	$p^*$	1日に何度も (n=153)	$p^†$	$p^‡$
発症年齢, <20 歳	204 (10.9%)	22 (8.1%)	0.203	11 (7.2%)	0.195	0.869
罹病期間, ≥10 年	618 (33.0%)	68 (25.2%)	<b>0.012</b>	38 (24.8%)	<b>&lt;0.001</b>	1.000
診断時年齢, ≥65 歳	347 (18.5%)	50 (18.5%)	1.000	39 (25.5%)	<b>0.046</b>	0.117
性, 男性	905 (48.4%)	136 (50.4%)	0.583	61 (39.9%)	0.052	<b>0.048</b>
BMI<18.5	398 (21.3%)	61 (22.6%)	0.678	47 (30.7%)	<b>0.009</b>	0.084
前治療歴	446 (23.8%)	75 (27.8%)	0.182	35 (22.9%)	0.865	0.323
ASA score ≥II	459 (24.5%)	61 (22.6%)	0.536	44 (28.8%)	0.287	0.196

Type II,III achalasia	486 (37.9%)	69 (45.1%)	0.101	31 (39.7%)	0.839	0.525
IRP on HRM $\geq 26$ mmHg	629 (47.6%)	76 (45.2%)	0.618	48 (50.5%)	0.658	0.486
DCI on HRM $\geq 1000$ mmHg-s-cm	96 (26.4%)	18 (33.3%)	0.364	10 (38.5%)	0.267	0.841
食道拡張度 $\geq$ II	1,112 (59.5)	140 (52.0%)	<b>0.024</b>	80 (54.1%)	0.226	0.771
シグモイド型	396 (21.2%)	45 (16.7%)	0.108	25 (16.8%)	0.242	1.000

備考.\*P 値は時々おこる胸痛 vs 毎日起こる胸痛で解析. †P 値時々起こる胸痛 vs 1 日に何度も起こる胸痛で解析. ‡ P 値は毎日起こる胸痛 vs 1 日に何度も起こる胸痛で解析.

略語. BMI body mass index, ASA score American Society of Anaesthesiologists score, IRP integrated relaxation pressure, HRM high resolution manometry, DCI distal contractile integral

表 7: 重度の胸痛に関連する危険因子<sup>‡</sup> (n=423)

変数	単変量解析		多変量解析	
	OR (95% CI)	<i>p value</i>	OR (95% CI)	<i>p value</i>
発症年齢, <20 歳	1.450 (0.985-2.120)	0.060		
罹病期間, ≥10 年	0.678 (0.533-0.862)	<b>0.002</b>	0.686 (0.536-0.879)	<b>0.003</b>
診断時年齢, ≥65 歳	1.170 (0.901-1.520)	0.238		
性, 男性	1.070 (0.870-1.330)	0.504		
BMI<18.5	1.270 (0.993-1.620)	0.057		
前治療歴	1.12 (0.882-1.430)	0.348		

ASA score $\geq$ II	1.020 (0.795-1.300)	0.900		
Type II,III achalasia*	1.250 (0.941-1.660)	0.123		
IRP on HRM $\geq$ 26 mmHg	0.981 (0.753-1.280)	0.890		
DCI on HRM $\geq$ 1000 mmHg-s-cm	1.500 (0.898-2.520)	0.121		
食道拡張度 $\geq$ II <sup>†</sup>	0.76 (0.614-0.941)	<b>0.012</b>	0.788 (0.633-0.982)	<b>0.033</b>
シグモイド型	0.748 (0.566-0.990)	<b>0.042</b>	0.877 (0.654-1.180)	0.381

備考. \*P 値は Type II & III achalasia vs Type I achalasia で解析. <sup>†</sup>P 値は食道拡張度 Grade II & III vs I で解析.

略語. BMI body mass index, ASA score American Society of Anaesthesiologists score, IRP integrated relaxation pressure, HRM high resolution manometry, DCI distal contractile integral

## POEM 後の胸痛残存の危険因子

POEM を受けた胸痛患者 2,259 人のうち、2,107 人が POEM 後に追跡調査を受けた。

胸痛が完全に消失した完全寛解は 1,464 例（69.5%）に認められたが、部分寛解 619 例（29.4%）、治療抵抗性胸痛 24 例（1.1%）を含む 643 例（30.5%）が非完全寛解であった（図 5）。

完全寛解例、部分寛解例、治療抵抗性胸痛例について、患者の特徴と POEM の手技をまとめた（表 8）。完全寛解例に比べ、POEM 後の胸痛の部分寛解は、発症時年齢 20 歳未満（ $p<0.01$ ）、罹病期間 10 年以上（ $p=0.03$ ）、前治療歴（ $p<0.01$ ）、後壁筋層切開（ $p=0.04$ ）の患者で多くみられた。一方、診断時年齢 $\geq 65$  歳（ $p<0.01$ ）、男性（ $p<0.01$ ）、II-III 型アカラシア（ $p=0.04$ ）、HRM の IRP $\geq 26$ （ $p<0.01$ ）は、胸痛が寛解した患者では少なかった。筋層切開の長さは、部分寛解と完全寛解の間に統計学的有意差はなかった（ $p=0.14$ ）。治療抵抗性胸痛と完全寛解の統計解析の結果も、部分寛解の結果と一致していたが、治療抵抗性胸痛の患者数が限られていたため、統計学的な差は認められなかった。

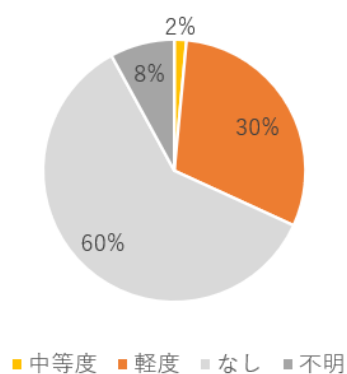
単変量解析の結果、POEM 後の残存胸痛と正の相関を示した因子は、発症時年齢 20 歳未満（ $p<0.01$ ）、症状持続期間 10 年以上（ $p=0.02$ ）、前治療歴（ $p<0.01$ ）、後筋切開（ $p=0.02$ ）であった。一方、負の相関を示した因子は、診断時年齢 65 歳以上（ $p<0.01$ ）、男性（ $p<0.01$ ）、II-III 型アカラシア（ $p=0.03$ ）、HRM の IRP $\geq 26$ mmHg（ $p=0.02$ ）であった。単変量解析で胸痛残存と関連しなかった因子は、BMI $<18.5$ kg/m<sup>2</sup>（ $p=0.19$ ）、ASA スコア $\geq$ II（ $p=0.54$ ）、HRM での DCI $\geq 1000$ mmHg $\cdot$ s $\cdot$ cm（ $p=0.19$ ）、食道拡張 $\geq$ II（ $p=0.19$ ）、シグモイド型（ $p=0.61$ ）、食道筋切開 $>10$ cm（ $p=0.15$ ）、有害事象 $>II$ （ $p=0.12$ ）であった。多変量解析では、発症時年齢 20 歳未満（OR : 1.45 [95%CI : 1.04-2.03]、 $p=0.03$ ）、前治療歴（OR : 1.37 [95%CI : 1.07-1.77]、

p=0.01)、後方筋切開 (OR : 1.42 [95%CI : 1.08-1.87]、p=0.01) が正の相関を示したのに対し、診断時年齢 65 歳以上 (OR : 0.58 [95%CI : 0.43-0.79]、p<0.01) および男性 (OR : 0.79 [95%CI : 0.64-0.98]、p=0.03) は非完全寛解と負の相関を示した (表 9)。さらに、残存胸痛と嚥下障害の相関を解析した (図 6(b))。胸痛が寛解した 1,462 例のうち、嚥下障害の寛解は 928 例 (63.4%) で観察された。しかし、胸痛が寛解しなかった 643 例では、嚥下障害の寛解は 299 例 (46.5%) と少なかった。POEM 後の残存嚥下障害と残存胸痛との間には強い相関はみられなかった (r=0.17、p<0.01)。

POEM 後、残存する胸痛によって QOL が中等度に阻害されたと感じる患者はわずか 2%であった。さらに、胸痛は POEM 後の自然経過中に半数の患者で軽減した (図 8)。

図 8 POEM 後の胸痛

(a)胸痛のQOLへの影響



(b)POEM後の胸痛の経過

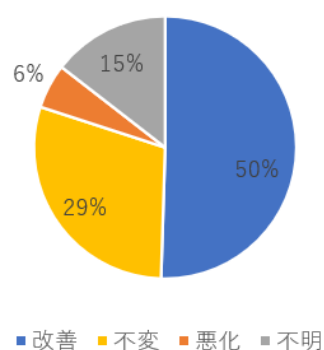




表 8: 経口内視鏡的筋切開術後の胸痛の改善度別にみた患者と手技の特徴の比較 (n=2,107)

	完全寛解(n=1,464)	部分寛解(n=619)	<i>p value</i> <sup>*</sup>	治療抵抗性(n=24)	<i>p value</i> <sup>†</sup>
発症時年齢, <20 歳	131 (8.9%)	80 (12.9%)	<b>0.008</b>	5 (20.8%)	0.100
罹病期間, ≥10 年	437 (29.8%)	215 (34.7%)	<b>0.032</b>	10 (41.7%)	0.304
診断時年齢, ≥歳	306 (20.9%)	86 (13.9%)	<b>&lt;0.001</b>	3 (12.5%)	0.452
性, 男性	725 (49.5%)	263 (42.5%)	<b>0.004</b>	8 (33.3%)	0.171
BMI < 18.5	334 (22.8%)	125 (20.2%)	0.207	5 (20.8%)	1.000

前治療歴	318 (21.7%)	180 (29.1%)	<b>&lt;0.001</b>	11 (45.8%)	<b>0.010</b>
バルーン拡張	271 (19.1%)	153 (25.3%)	<b>0.002</b>	6 (31.6%)	0.283
Heller の筋層切開	45 (3.8%)	34 (7.0%)	<b>0.007</b>	4 (23.5%)	<b>0.001</b>
ASA score $\geq$ II	353 (24.1%)	163 (25.3%)	0.580	8 (33.3%)	0.421
Type II,III achalasia	551 (47.5%)	213 (42.0%)	<b>0.042</b>	5 (31.2%)	0.296
IRP on HRM $\geq$ 26 mmHg	699 (55.9%)	265 (48.8%)	<b>0.007</b>	6 (30.0%)	<b>0.037</b>
DCI on HRM $\geq$ 1000 mmHg-s-cm	110 (28.0%)	29 (22.3%)	0.247	0 (0.0%)	1.000
食道拡張度 $\geq$ II	872 (59.7%)	355 (57.5%)	0.389	8 (33.3%)	<b>0.017</b>

シグモイド型	297 (20.3%)	118 (19.1%)	0.575	6 (25.0%)	0.757
<b>手技関連</b>					
筋層切開の方向、後壁側	1,113 (76.1%)	497 (80.4%)	<b>0.037</b>	21 (87.5%)	0.290
食道側の筋層切開長>10 cm	443 (30.5%)	208 (33.9%)	0.143	7 (29.2%)	1.000
合併症, >II	59 (4.0%)	16 (2.6%)	0.136	1 (4.2%)	1.000

備考. \*P 値は寛解と部分寛解で解析. †P 値は寛解と治療抵抗性で解析.

欠損値: 食道拡張度, 22; アカラシアのタイプ, 20; 後壁切開, 4; 筋層切開長, 16.

略語. BMI body mass index, ASA score American Society of Anaesthesiologists score, IRP integrated relaxation pressure, HRM high resolution manometry, DCI distal contractile integral

表 9: POEM 後の胸痛に関連する危険因子

変数	単変量解析		多変量解析	
	OR (95% CI)	<i>p value</i>	OR (95% CI)	<i>p value</i>
発症年齢, <20 歳	1.550 (1.160-2.070)	<b>0.003</b>	1.450 (1.040-2.030)	<b>0.030</b>
罹病期間, ≥10 年	1.270 (1.040-1.540)	<b>0.019</b>	1.050 (0.826-1.350)	0.672
診断時年齢, ≥65 歳	0.608 (0.470-0.786)	<b>&lt;0.001</b>	0.583 (0.429-0.792)	<b>&lt;0.001</b>
性, 男性	0.743 (0.616-0.895)	<b>0.002</b>	0.788 (0.638-0.975)	<b>0.028</b>
BMI<18.5	0.857 (0.683-1.080)	0.186		
前治療歴	1.520 (1.230-1.880)	<b>&lt;0.001</b>	1.370 (1.070-1.770)	<b>0.014</b>

ASA score $\geq$ II	1.070 (0.863-1.320)	0.543		
Type II,III achalasia*	0.789 (0.640-0.972)	<b>0.026</b>	0.902 (0.718-1.130)	0.372
IRP on HRM $\geq$ 26 mmHg	0.733 (0.600-0.895)	<b>0.023</b>	0.807 (0.639-1.020)	0.072
DCI on HRM $\geq$ 1000 mmHg-s-cm	0.731 (0.458-1.170)	0.190		
食道拡張度 $\geq$ II <sup>†</sup>	0.882 (0.731-1.060)	0.190		
シグモイド型	0.941 (0.745-1.190)	0.609		
筋層切開の方向、後壁	1.310 (1.040-1.650)	<b>0.021</b>	1.420 (1.080-1.870)	<b>0.013</b>
食道側の筋層切開長 >10 cm	1.160 (0.950-1.410)	0.146		

合併症, >II	0.647 (0.374-1.120)	0.119		
----------	---------------------	-------	--	--

備考. \*P 値は Type II & III achalasia vs Type I achalasia で解析. †P 値は食道拡張度 Grade II & III vs I で解析.

略語. BMI body mass index, ASA score American Society of Anaesthesiologists score, IRP integrated relaxation pressure, HRM high resolution manometry, DCI distal contractile integral

## 2-4. 考察

この大規模多施設共同研究により、アカラシア関連疾患における非心臓性胸痛の有病率には、前治療の不完全歴が正の相関を示し、高齢、男性、シグモイド型食道が負の相関を示した。さらに、胸痛の重症度は罹病期間の延長や食道拡張と負の相関があった。POEM 後、胸痛が改善したものの残存するケースはしばしば観察されたが（29.4%）、治療に完全に抵抗性の胸痛はまれであった（1.1%）。早期発症、若年、女性、後壁筋切開は非完全寛解と正の相関があった。

本研究では、64.3%の患者に非心臓性胸痛がみられ、これは以前に報告されたもの（42.0%～63.4%）よりも高かった<sup>24-26</sup>。HRM や POEM などの診断法や治療法の進歩により、これらの疾患の診断率や認知度が向上したことが、この増加の原因であると考えられる。今回の解析では、非シグモイド型が非心臓性胸痛の関連因子であった。シグモイド型の患者で胸痛が少ない理由も、知覚の低下に関連している可能性がある。複数回のバルーン拡張術の既往のある患者では、線維化の形成により食道下部の術後クリアランス率が低下することが報告されており<sup>36</sup>、このような線維化に関連した食道の伸展刺激が、前治療後の胸痛を誘発すると推測されている<sup>29</sup>。胸痛のある患者では、41%において胸痛が初発症状であった。したがって、アカラシア関連疾患患者3,574人のうち、26.3%において胸痛が初発症状であったと考えられる。さらに、胸痛が先行する期間が1年以上であった症例は51%であった。この期間では、非心臓性胸痛という症状しかないため、アカラシア関連疾患の診断は困難であった。このように胸痛が先行する症例では診断が困難であると考えられる。

さらに、本研究では胸痛の重症度の要因についても分析した。胸痛の緩和や自然経過の許容度との関連で、罹病期間の延長が報告されているが<sup>24</sup>、POEM 後の自然経過に関するわれわれの結果では、より多くの患者で胸痛が緩和された。また、食道の拡

張も胸痛の軽減と関連しており、食道内腔の容積やコンプライアンスが胸痛の重症度と関連していることが示唆された<sup>37</sup>。一方、HRM 診断や HRM 所見は、胸痛の有病率や重症度に対して統計学的有意差はなく、胸痛の病因を支持するものであった。全食道内圧上昇による食道運動は胸痛を引き起こさない可能性があるが、胸痛のある患者や胸痛の強い患者は、年齢が若く、食道が拡張していないため、DCI が高かった。POEM 後、治療に完全に抵抗性の胸痛はまれであった（1.1%）、が、部分寛解はしばしば認められた（29.4%）。POEM を行う前に、我々は胸痛に対する有効性と限界を理解しておくべきである。かつて外縦筋の温存が胸痛の残存と関連することが指摘されていた<sup>38</sup>が、内輪筋を選択的に切開する POEM は、胸痛に対して良好な効果を示した。残存胸痛の危険因子は、胸痛の有病率や重症度の危険因子と相関していた。これらの結果から、胸痛が寛解しない病因は、HRM 所見よりもむしろ年齢や性別に依存することが示された。前治療歴は POEM 後でも危険因子であり、線維性変化が胸痛と関連している場合、POEM 後においても不可逆であることを示している。興味深いことに、食道筋切開の長さは寛解率と統計学的に有意ではなかった。したがって、胸痛に対する過剰な長さの食道筋切開は推奨されず、前壁の筋層切開が推奨されるであろう。食道運動と胸痛との間に有意な関係はみられなかった。解剖学的には横隔膜脚が斜角となっているため食道外側の前壁は後壁よりも長く、前壁は臓側腹膜に覆われ、後壁は後腹膜につながる<sup>39</sup>。今回の研究からは、前壁切開で胸痛が有意に改善した原因の特定は困難だが、前壁切開では治療部位が腹膜や腹腔に達することが影響しているかもしれない。筋切開の方向<sup>40-41</sup>や筋切開の長さ<sup>42-43</sup>について検討した先行研究では、胸痛の寛解について比較検討されていなかった。胸痛を有する患者では、QOL は中等度から重度に障害されており、POEM は胸痛を緩和することによって QOL を改善した。



少数例の検討ではあるが、6 人の食道アカラシア患者に三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬などの神経調節薬を投与し、追跡調査時に胸痛症状の改善を認めたとの報告がある<sup>44</sup>。このことは、胸痛が神経性のものであり、侵害受容体の異常刺激によって引き起こされることを示唆している。

またオピオイドを使用している患者では POEM 後の胸痛改善率が低かったとの後方視的研究もある<sup>45</sup>。今回の我々の研究では検討できなかったが、今後これらの薬剤使用歴も含めた検討が望まれる。

この研究にはいくつかの limitation がある。第一に、本研究は後方視的研究であり、アカラシア関連疾患は良性疾患であるため、脱落例や欠損値があった。しかし、欠損値のある項目の割合は低く、データサイズが大きいいため、これらの不一致を補うことができるのではないかと考えられる。POEM 後の胸痛については 3 ヶ月後の追跡調査での分析であった。その際には、選択バイアスが生じる可能性がある。第一に重症胸痛患者は POEM を受ける前に他の治療を受けており、これが本研究における選択バイアスの可能性がある。第二に、食道運動とは関係のない胸痛の他の原因については、今回のデータからその頻度は極めて低いと考えられるが、調査されていない。第三に、日本人は他の集団に比べて症状に対して寛容である可能性もある。したがって、本研究結果を一般化する前に、特に主観的尺度である QOL への影響に関して、欧米人の集団で同様の研究を行う必要がある。最後に、胸痛と食道運動との間に統計学的有意差は認められなかったが、EGJOO、JE、DES の患者数は、統計学的解析を行うには十分ではなかった。

## 2-5. 結論

食道アカラシア患者における非心臓性胸痛の有病率と重症度は、HRM 所見よりもむしろ、年齢、性別、罹病期間、前治療、食道の形態に依存していた。また POEM は胸痛に対して有効であったが、胸痛が残存するリスク因子としては年齢、性別、前治療が挙げられる。胸痛を有する食道アカラシア患者に対しては、過度に長い筋層切開は推奨されず、筋層切開の方向としては前壁切開が有効な可能性がある。

## 3. 謝辞

この学位論文を完成させるにあたり、多大な御指導、御鞭撻を頂きました自治医科大学内科学講座消化器内科部門教授 山本博徳先生に深く 御礼申し上げます。さらに多大な時間と労力を費やし、様々な場において常に協力して下さいました消化器内科医局員、内視鏡スタッフ関係者各位の皆様には心よりお礼申し上げます。

#### 4.参考文献

1. Khashab, M. A.; Vela, M. F.; Thosani, N.; Agrawal, D.; Buxbaum, J. L.; Abbas Fehmi, S. M.; Fishman, D. S.; Gurudu, S. R.; Jamil, L. H.; Jue, T. L.; Kannadath, B. S.; Law, J. K.; Lee, J. K.; Naveed, M.; Qumseya, B. J.; Sawhney, M. S.; Yang, J.; Wani, S., ASGE guideline on the management of achalasia. *Gastrointestinal endoscopy*, 91 (2), 213-227.e6, 2020.
2. Ghoshal, U. C.; Daschakraborty, S. B.; Singh, R., Pathogenesis of achalasia cardia. *World journal of gastroenterology*, 18 (24), 3050-7, 2012.
3. Hurst, A. F.; Rowlands, R. P., Case of Achalasia of the Cardia relieved by Operation. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 17 (Clin Sect), 45-6, 1924.
4. Mayberry, J. F.; Rhodes, J., Achalasia in the city of Cardiff from 1926 to 1977. *Digestion*, 20 (4), 248-52, 1980.
5. Sato, H.; Yokomichi, H.; Takahashi, K.; Tominaga, K.; Mizusawa, T.; Kimura, N.; Kawata, Y.; Terai, S., Epidemiological analysis of achalasia in Japan using a large-scale claims database. *Journal of gastroenterology*, 54 (7), 621-627, 2019.
6. Oude Nijhuis, R. A. B.; Zaninotto, G.; Roman, S.; Boeckxstaens, G. E.; Fockens, P.; Langendam, M. W.; Plumb, A. A.; Smout, A.; Targarona, E. M.; Trukhmanov, A. S.; Weusten, B.; Bredenoord, A. J., European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European gastroenterology journal*, 8 (1), 13-33, 2020.
7. O'Neill, O. M.; Johnston, B. T.; Coleman, H. G., Achalasia: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World journal of gastroenterology*,

19(35), 5806-12, 2013.

8. Eckardt, V. F., Clinical presentations and complications of achalasia. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 11 (2), 281-92, vi, 2001.
9. 岩切, 勝.; 川見, 典.; 田中, 由.; 佐野, 弘.; 星原, 芳.; 野村, 務.; 松谷, 毅.; 萩原, 信.; 宮下, 正.; 坂本, 長., 【食道アカラシアの診断と治療】 アカラシアの診断とバルーン拡張術. *日本消化器病学会雑誌*, 109(5), 710-721, 2012.
10. Paterson, W. G., Etiology and pathogenesis of achalasia. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 11 (2), 249-66, vi, 2001.
11. Nakajima, N.; Sato, H.; Takahashi, K.; Hasegawa, G.; Mizuno, K.; Hashimoto, S.; Sato, Y.; Terai, S., Muscle layer histopathology and manometry pattern of primary esophageal motility disorders including achalasia. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 29 (3), 2017.
12. Kanda, T.; Yoshida, A.; Ogihara, K.; Minami, H.; Yamaguchi, N.; Ikebuchi, Y.; Nakao, K.; Isomoto, H., Detection of cytokine storm in patients with achalasia using ELISA. *Biomedical reports*, 15 (1), 62, 2021.
13. Blonski, W.; Slone, S.; Richter, J. E., Update on the Diagnosis and Treatment of Achalasia. *Dysphagia*, 38 (2), 596-608, 2023.
14. Yadlapati, R.; Kahrilas, P. J.; Fox, M. R.; Bredenoord, A. J.; Prakash Gyawali, C.; Roman, S.; Babaei, A.; Mittal, R. K.; Rommel, N.; Savarino, E.; Sifrim, D.; Smout, A.; Vaezi, M. F.; Zerbib, F.; Akiyama, J.; Bhatia, S.; Bor, S.; Carlson, D. A.; Chen, J. W.; Cisternas, D.; Cock, C.; Coss-Adame, E.; de Bortoli, N.; Defilippi, C.; Fass, R.; Ghoshal, U. C.; Gonlachanvit, S.; Hani, A.; Hebbard, G. S.; Wook Jung, K.; Katz, P.; Katzka, D. A.; Khan, A.; Kohn, G. P.; Lazarescu, A.; Lenglinger, J.; Mittal, S. K.; Omari,

T.; Park, M. I.; Penagini, R.; Pohl, D.; Richter, J. E.; Serra, J.; Sweis, R.; Tack, J.; Tatum, R. P.; Tutuian, R.; Vela, M. F.; Wong, R. K.; Wu, J. C.; Xiao, Y.; Pandolfino, J. E., Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0(©). *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 33(1), e14058, 2021.

15. Vaezi, M. F.; Pandolfino, J. E.; Yadlapati, R. H.; Greer, K. B.; Kavitt, R. T., ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *The American journal of gastroenterology*, 115(9), 1393-1411, 2020.

16. Inoue, H.; Minami, H.; Kobayashi, Y.; Sato, Y.; Kaga, M.; Suzuki, M.; Satodate, H.; Odaka, N.; Itoh, H.; Kudo, S., Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*, 42(4), 265-71, 2010.

17. Inoue, H.; Sato, H.; Ikeda, H.; Onimaru, M.; Sato, C.; Minami, H.; Yokomichi, H.; Kobayashi, Y.; Grimes, K. L.; Kudo, S. E., Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 221(2), 256-64, 2015.

18. Frieling, T.; Bergdoldt, G.; Allescher, H. D.; Riemann, J. F., [Chest pain - not always the heart! Clinical impact of gastrointestinal diseases in non-cardiac chest pain]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 53(2), 120-4, 2015.

19. DeMeester, T. R.; O'Sullivan, G. C.; Bermudez, G.; Midell, A. I.; Cimochoowski, G. E.; O'Drobinak, J., Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Annals of surgery*, 196(4), 488-98, 1982.

20. Eslick, G. D.; Jones, M. P.; Talley, N. J., Non-cardiac chest pain: prevalence, risk factors, impact and consulting--a population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 17(9), 1115-24, 2003.

21. Locke, G. R., 3rd; Talley, N. J.; Fett, S. L.; Zinsmeister, A. R.; Melton, L. J., 3rd, Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 112 (5), 1448-56, 1997.
22. Chen, J.; Oshima, T.; Kondo, T.; Tomita, T.; Fukui, H.; Shinzaki, S.; Miwa, H., Non-cardiac Chest Pain in Japan: Prevalence, Impact, and Consultation Behavior - A Population-based Study. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 29 (4), 446-454, 2023.
23. Eslick, G. D.; Coulshed, D. S.; Talley, N. J., Review article: the burden of illness of non-cardiac chest pain. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16 (7), 1217-23, 2002.
24. Eckardt, V. F.; Stauf, B.; Bernhard, G., Chest pain in achalasia: patient characteristics and clinical course. *Gastroenterology*, 116 (6), 1300-4, 1999.
25. Perretta, S.; Fisichella, P. M.; Galvani, C.; Gorodner, M. V.; Way, L. W.; Patti, M. G., Achalasia and chest pain: effect of laparoscopic Heller myotomy. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 7 (5), 595-8, 2003.
26. Stavropoulos, S. N.; Friedel, D.; Modayil, R.; Parkman, H. P., Diagnosis and management of esophageal achalasia. *BMJ (Clinical research ed.)*, 354, i2785, 2016.
27. Fox, M. R.; Bredenoord, A. J., Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut*, 57 (3), 405-23, 2008.
28. Dogan, I.; Puckett, J. L.; Padda, B. S.; Mittal, R. K., Prevalence of increased esophageal muscle thickness in patients with esophageal symptoms. *The American journal of gastroenterology*, 102 (1), 137-45, 2007.

29. Tsuboi, K.; Omura, N.; Yano, F.; Hoshino, M.; Yamamoto, S. R.; Akimoto, S.; Masuda, T.; Kashiwagi, H.; Yanaga, K., Therapeutic efficacy of laparoscopic Heller-Dor surgery for chest pain in patients with achalasia: a single institutional experience. *Esophagus : official journal of the Japan Esophageal Society*, 17(2), 197-207, 2020.
30. Werner, Y. B.; Hakanson, B.; Martinek, J.; Repici, A.; von Rahden, B. H. A.; Bredenoord, A. J.; Bisschops, R.; Messmann, H.; Vollberg, M. C.; Noder, T.; Kersten, J. F.; Mann, O.; Izbicki, J.; Pazdro, A.; Fumagalli, U.; Rosati, R.; Germer, C. T.; Schijven, M. P.; Emmermann, A.; von Renteln, D.; Fockens, P.; Boeckxstaens, G.; Rösch, T., Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia. *The New England journal of medicine*, 381(23), 2219-2229, 2019.
31. Inoue, H.; Shiwa, H.; Iwakiri, K.; Onimaru, M.; Kobayashi, Y.; Minami, H.; Sato, H.; Kitano, S.; Iwakiri, R.; Omura, N.; Murakami, K.; Fukami, N.; Fujimoto, K.; Tajiri, H., Clinical practice guidelines for peroral endoscopic myotomy. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 30(5), 563-579, 2018.
32. Doyle, D. J.; Goyal, A.; Bansal, P.; Garmon, E. H., American Society of Anesthesiologists Classification. In *StatPearls*, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL), 2021.
33. Kahrilas, P. J.; Bredenoord, A. J.; Fox, M.; Gyawali, C. P.; Roman, S.; Smout, A. J.; Pandolfino, J. E., The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 27(2), 160-74, 2015.
34. Japan Esophageal, S., Descriptive Rules for Achalasia of the Esophagus, June

2012: 4th Edition. *Esophagus : official journal of the Japan Esophageal Society*, 14 (4), 275-289, 2017.

35. Dindo, D.; Demartines, N.; Clavien, P. A., Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*, 240 (2), 205-13, 2004.

36. Tsuboi, K.; Omura, N.; Yano, F.; Hoshino, M.; Yamamoto, S. R.; Akimoto, S.; Masuda, T.; Kashiwagi, H.; Yanaga, K., Impact of preoperative balloon dilatation on outcomes of laparoscopic surgery in young patients with esophageal achalasia. *Esophagus : official journal of the Japan Esophageal Society*, 15 (1), 39-46, 2018.

37. Richter, J. E., Achalasia - an update. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 16 (3), 232-42, 2010.

38. Balaban, D. H.; Yamamoto, Y.; Liu, J.; Pehlivanov, N.; Wisniewski, R.; DeSilvey, D.; Mittal, R. K., Sustained esophageal contraction: a marker of esophageal chest pain identified by intraluminal ultrasonography. *Gastroenterology*, 116 (1), 29-37, 1999.

39. Murat Ferhat Ferhatoglu, T. K., Anatomy of Esophagus. *IntechOpen*, 2017.

40. Ichkhanian, Y.; Abimansour, J. P.; Pioche, M.; Vosoughi, K.; Eleftheriadis, N.; Chiu, P. W. Y.; Minami, H.; Ogihara, K.; Sanaei, O.; Jovani, M.; Khashab, M. A., Outcomes of anterior versus posterior peroral endoscopic myotomy 2 years post-procedure: prospective follow-up results from a randomized clinical trial. *Endoscopy*, 53 (5), 462-468, 2021.

41. Khashab, M. A.; Sanaei, O.; Rivory, J.; Eleftheriadis, N.; Chiu, P. W. Y.; Shiwaku, H.; Ogihara, K.; Ismail, A.; Abusamaan, M. S.; El Zein, M. H.; Wong, V. W.;



Billioux, V. G.; Kumbhari, V.; Kalloo, A. N.; Ponchon, T.; Pioche, M., Peroral endoscopic myotomy: anterior versus posterior approach: a randomized single-blinded clinical trial. *Gastrointestinal endoscopy*, 91 (2), 288-297.e7, 2020.

42. Ghazaleh, S.; Beran, A.; Khader, Y.; Nehme, C.; Chuang, J.; Sharma, S.; Aziz, M.; Khan, Z.; Elzanaty, A. M.; Burlen, J.; Nawras, A., Short versus standard peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Annals of gastroenterology*, 34 (5), 634-642, 2021.

43. Gu, L.; Ouyang, Z.; Lv, L.; Liang, C.; Zhu, H.; Liu, D., Safety and efficacy of peroral endoscopic myotomy with standard myotomy versus short myotomy for treatment-naïve patients with type II achalasia: a prospective randomized trial. *Gastrointestinal endoscopy*, 93 (6), 1304-1312, 2021.

44. Aggarwal, M.; McMichael, J.; Murthy, S. C.; Raja, S.; Gabbard, S. L., Neuromodulators Are Effective for Treatment of Spastic Chest Pain After Heller Myotomy for Achalasia. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 27 (4), 655-656, 2021.

45. Xue, P.; Canakis, A.; Lee, D. U.; Kadiyala, J.; Fan, G. H.; Kim, R. E., Active narcotic use and post-peroral endoscopic myotomy outcomes in esophageal motility disorders. *Gastrointestinal endoscopy*, 99 (4), 490-498.e10, 2024.