

氏 名	福田 久 ^{ふくだ ひさし}
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 874 号
学位授与年月日	令和 6 年 12 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 教 授 細 谷 好 則 (委 員) 准教授 齋 藤 心 准教授 松 本 吏 弘 (学外委員) 教 授 郷 田 憲 一

論文内容の要旨

1 研究目的

食道アカラシアは、1600 年代より認識されている比較的歴史の長い疾患である。食道アカラシアの主たる症状は嚥下時のつかえ感や嘔吐であるが、胸痛も患者の Quality of life を低下させる重大な症状である。しかしながら食道アカラシア患者における胸痛については、数百年の歴史があるにも関わらず、その希少性のため多数例の検討がなく、不明な部分が多い。また 2010 年に報告された経口内視鏡的筋層切開術 (Peroral endoscopic myotomy; POEM) の胸痛に対する有効性を検討した報告はない。そこで、本邦において食道アカラシアを積極的に診療している 14 施設で大規模データベースを作成し、食道アカラシア患者における胸痛の詳細および POEM の胸痛に対する有効性、治療抵抗性因子について検討を行うこととした。

2 研究方法

国内 14 施設による多施設コホート研究である。電子カルテと内視鏡記録を用いて 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。食道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)、食道内圧検査 (High Resolution Manometry; HRM) 診断、アカラシアのタイプ、食道拡張の程度などを検討項目とした。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。

3 研究成果

胸痛を有する症例が 2294 例 (64.2%)、胸痛のない症例が 1280 例 (35.8%) であった。POEM を受けた胸痛患者 2107 例のうち、完全寛解が 1464 例 (69.5%)、非完全寛解が 643 例 (30.5%)、うち部分寛解が 619 例 (29.4%)、治療抵抗性胸痛が 24 例 (1.1%) であった。多変量解析の結果、高齢 (オッズ比 [OR]、0.28)、男性 (OR、0.70)、前治療歴 (OR、1.39)、シグモイド型 (OR、0.65) が胸痛の有病率と関連していた。罹病期間の長さ (OR、0.69) と食道拡張 (OR、0.79) は重症度の低下に関連していた。POEM は胸痛によって低下していた患者の QOL を改善した。早期発症 (OR、1.45)、高齢 (OR、0.58)、男性 (OR、0.79)、治療歴 (OR、1.37) および後方筋切開 (OR、1.42)

は、POEM 後の非寛解と関連していた。一方で HRM 所見および筋層切開の長さは、POEM 後の疼痛の病因および持続に関して統計学的な有意差を示さなかった。

4 考察

本研究は食道アカラシアに対する POEM の有効性を検討した初めての報告である。POEM 後の治療抵抗性の胸痛はまれであった（1.1%）が、一部 症状の残存する部分寛解はしばしば認められた（29.4%）。POEM 後胸痛の危険因子は、胸痛の有病率や重症度の危険因子と関連していた。前治療歴も胸痛残存の危険因子であり、治療に伴って生じた線維化が引き起こす下部食道の術後クリアランス率の低下が原因として考えられた。線維性変化が胸痛と関連している場合、POEM 後も非寛解となる可能性がある。

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 により胸痛が改善した患者では QOL も改善していた。

5 結論

食道アカラシア患者における胸痛は稀ではなく、若年者や女性に有意に多くみられた。また主症状である嚥下時つかえ感に先行してみられる場合もある。POEM は食道アカラシアの胸痛に対しても有効である。

論文審査の結果の要旨

本学位論文は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（Peroral endoscopic myotomy: POEM）の短期成績について、国内 14 施設による多施設コホート研究の成果である。洗練された専門施設により 3000 例以上集積された大規模な大変貴重なデータである。POEM による胸痛改善効果については、いままで報告がなく、新規性、独創性を認める。POEM により胸痛改善効果が高いことが判明し、かつ胸痛が完全寛解しないリスク因子（早期発症、高齢、前治療歴、後方切開）まで同定されたことの学術的意義は高い。POEM は日本で開発された手技であり、低侵襲治療であり世界的に広がりを見せているため、本研究成果結果は社会的意義も高い。今後、本論文が食道アカラシアの POEM 治療の胸痛に関する改善効果、リスク因子およびその対応に関する最も重要な論文の一つとして位置づけられると思われる。

よくデザインされた研究と解析であり、倫理的に問題なく、審査委員からは研究における問題点は指摘されず、研究成果の意義が高いと判断された。

申請者は本学附属病院で食道アカラシアの治療を中心的に行っており十分な経験と知識を有し、試問でもすべての質問に適切に対応した。非常に価値のある研究成果を第一著者として論文報告した。審査委員より語句の訂正、説明文追記、などのマイナーな修正の指摘があった。訂正論文が提出され、適切に修正されたことを審査委員 4 人で確認した。

以上より、本研究は本学の学位論文として問題なく合格と判断する。

試問の結果の要旨

申請者は、食道アカラシアにおける共通の臨床的特徴と経口内視鏡的筋層切開（Peroral endoscopic myotomy: POEM）の短期成績について、国内 14 施設による多施設コホート研究で、洗練された専門施設により 3000 例以上集積された大規模な大変貴重なデータである。POEM による胸痛改善効果については、いままで報告がなく、新規性、独創性を認めた。POEM により胸痛改善効果が高いことが判明し、かつ胸痛が完全寛解しないリスク因子（早期発症、高齢、前治療歴、後方切開）まで同定されたことの学術的意義は高い。POEM は日本で開発された手技であり、低侵襲治療であり世界的に広がりを見せているため、本研究成果結果は社会的意義も高い。今後、本論文が食道アカラシアの POEM 治療の胸痛に関する改善効果、リスク因子およびその対応に関する最も重要な論文の一つとして位置づけられると思われる。申請者の発表は具体的かつ明確であった。

審査委員 4 人からは、論文には詳細には記載されていない 1) POEM と Heller-Dor 手術との効果の違い、2) 食道内圧測定結果と胸痛との相関、3) GERD と胸痛との関連性について、4) 性別、胸痛と NERD との関連性について、5) 胸痛を有する場合の後方切開と前方切開のアプローチに対する展望 などの質問が多くなされた。申請者はこれらの質問に適切に応答できた。申請者は本学附属病院で POEM 治療を中心的に行っているため、文献・知識のみならず経験的な返答には説得力があった。

審査委員より語句の訂正、説明文追記、などのマイナーな修正の指摘があった。訂正論文が提出され、適切に修正されたことを審査委員 4 人で確認した。

以上より、審査委員会では試問結果は合格とした。