

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 高橋 奈央
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大博 (医) 第 1820 号
学位授与の日付 令和3年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
博士論文名 Prediction of effectiveness of potassium-competitive acid blocker and serotonin noradrenaline reuptake inhibitor on abnormal sensation in the throat: use of patient reported outcome measures (PROMs)
(咽喉頭異常感症に対するボノプラザンフマル酸塩と SNRI の効果 : GETS-J (日本語版 GETS) を用いた評価)

論文審査委員 主査 教授 寺井 崇二
副査 教授 若井 俊文
副査 講師 泉 修司

博士論文の要旨

【目的】咽喉頭異常感症は「患者が咽喉頭に異常感を訴えるが通常の耳鼻咽喉科診察で訴えに見合うような器質的病変をみとめないもの」(内藤、1996年)と定義される。耳鼻咽喉科外来を訪れる患者の主訴の5~10%を占めるものの、適切な診断と治療が困難な疾患である。

The Glasgow Edinburgh Throat Scale (GETS) は咽喉頭に関する10の症状と visual analogue scale (VAS)による苦痛度評価から成る問診票である。問診項目は球症状 (globus)、嚥下困難症状、痛み・腫れ症状に分類され、英国の咽喉頭異常感症例ではこの中でも球症状が患者の苦痛度と相関することが報告されている (I. J. Deary 1995)。申請者らは本論文の先行研究として GETS を和訳し (GETS-J)、日本人の咽喉頭異常感症 55 症例に対しその信頼性と妥当性を証明した (Takahashi N et al., Reliability and validity of the Japanese version of the Glasgow Edinburgh Throat Scale (GETS-J): Use for a symptom scale of globus sensation. Auris Nasus Larynx 2018)。

咽喉頭異常感症では、咽喉頭逆流症のような器質的疾患、消化管蠕動運動障害のような機能性疾患、不安症やうつなどの精神疾患が単独、あるいは混在して存在していると考えられており、患者の病態に則した適切な治療を行わないと症状の改善は見込めない。現在の主な治療戦略として、披裂部浮腫など明らかな咽喉頭逆流所見を認めない場合でも、診断的治療としてプロトンポンプ抑制剤を投与する PPI テストを試みることが推奨されている。しかし、その有効率は必ずしも高くなく、また、抗うつ・抗不安薬が有効な患者も存在するが、全例に有効なわけではない。

今回申請者らは咽喉頭異常感症例のうち、治療前の GETS-J を用いた問診所見から、胃酸抑制剤であるボノプラザンフマル酸塩 (PCAB) あるいは抗うつ薬である Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI) が有効な症例を予測できるかどうか検討した。

【方法】1か月以上続く咽喉頭異常感症 45 例に対し、31 例に PCAB (ボノプラザンフマル酸塩 20mg /日

を4週間)、14例にSNRI (塩酸ミルナシプラン 15mg /日を8週間) を投与し、治療前後のGETS-Jを比較した。同時に胃酸逆流症状(Frequency Scale for the Symptoms of GERD, FSSG)と不安・うつ症状(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)も評価した。

【結果】PCAB投与により、FSSGの胃酸逆流症状とともにGETS-Jの痛み・腫れ症状が有意に改善し、苦痛度の改善と相関した。球症状は変化なかった。PCABにより痛み・腫れ症状が50%以上改善した群では、非改善群に比べ投与前の痛み・腫れ症状、球症状、苦痛度が有意に高く、痛み・腫れ症状11点をthresholdとした場合、PCAB有効性予見のための感度は62.5%、特異度は80%であった。

一方、SNRI投与ではHADSの不安項目とともに苦痛度が有意に改善したが、球症状や痛み・腫れ症状など具体的な症状項目の改善は認めなかった。SNRI投与で苦痛度が改善した群では非改善群に比べ、投与前の球症状が有意に低く、SNRI投与で苦痛度の改善を予測するための球症状のthresholdは6.5点で感度70%特異度73%であった

【結論】先行研究では咽喉頭異常感症の主な症状は球症状であり、苦痛度と相関することが判明していたが(Takahashi N, Auris Nasus Larynx, 2018)、本研究の結果からは、咽喉頭異常感症患者の中には球症状よりもむしろ痛み腫れ症状を訴える群が存在し、これらの患者ではPCABが有効であり、咽喉頭逆流が原因と考えられた。また、抗うつ薬であるSNRIが苦痛度を軽減させる群も存在することが判明したが、具体的な症状の改善は認められなかった。また、これらの患者の治療前の球症状は苦痛度非改善群より有意に低かった。このことは、うつや不安は咽喉頭異常感症の原因ではないが、一部の軽症の咽喉頭異常感症例ではSNRI投与により間接的に疾患苦痛度を軽減しうる結果であった。

審査結果の要旨

咽喉頭異常感症における診療においてThe Glasgow Edinburgh Throat Scale (GETS)は咽喉頭に関する10の症状とvisual analogue scale (VAS)による苦痛度評価から成る問診票である。申請者らは本論文の先行研究としてGETSを和訳し(GETS-J)、日本人の咽喉頭異常感症55症例に対しその信頼性と妥当性を証明した(Takahashi N et al. Auris Nasus Larynx 2018)。

さらに申請者らは咽喉頭異常感症例のうち、治療前のGETS-Jを用いた問診所見から、胃酸抑制剤であるボノプラザンフマル酸塩(PCAB)あるいは抗うつ薬であるSerotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI)が有効な症例を予見できるかどうか検討した。1か月以上続く咽喉頭異常感症45例に対し、31例にPCAB(ボノプラザンフマル酸塩20mg/日を4週間)、14例にSNRI(塩酸ミルナシプラン15mg/日を8週間)を投与し、治療前後のGETS-Jを比較した。同時に胃酸逆流症状と不安・うつ症状も評価した。

本研究の結果からは、咽喉頭異常感症患者の中には球症状よりもむしろ痛み腫れ症状を訴える群が存在し、これらの患者ではPCABが有効であり、咽喉頭逆流が原因と考えられた。抗うつ薬であるSNRIが苦痛度を軽減させる群も存在することが判明したが、具体的な症状の改善は認められなかった。これらの患者の治療前の球症状は苦痛度非改善群より有意に低かった。このことは、うつや不安は咽喉頭異常感症の原因ではないが、一部の軽症の咽喉頭異常感症例ではSNRI投与により間接的に疾患苦痛度を軽減しうる結果であった。

以上の結果は十二分に学位論文としての価値があると評価する。