博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏　　名	高橋　一也
学　　位	博士（医学）
学位記番号	新大院博（医）第　670　号
学位授与の日付	平成28年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Evaluation of esophageal motility after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. （食道表在癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後の食道運動機能評価）
論文審査委員	主査　教授　若井　俊文 副査　教授　寺井　崇二 副査　教授　佐藤　祐一

博士論文の要旨

背景

食道表在癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は手術や放射線化学療法と比較して低侵襲な治療である。広範な病変でも一括切除が可能で、正確な病理診断と、低い再発率が特徴である。ESD 術後狭窄は最も頻度の高い合併症であり、特に切除周在性が3/4周を越える病変では術後狭窄とそれに伴った嚥下障害が問題となっていた。近年、その対策としてバルーン拡張術に加え、局注および内服ステロイドを使用した新たな狭窄予防処置が確立し、術後狭窄やそれに伴う嚥下障害を効率よく予防することが可能となってきている。しかしながら、狭窄を認めない、あるいは狭窄が改善した後でも嚥下障害を訴える患者が存在し、その治療に難渋する場合がある。

食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法、バレット食道に対するラジオ波焼灼などの内視鏡治療が介入した後の食道運動機能についてはこれまで検討がなされ、食道運動機能低下を来すことが報告されている。一方、ESD による食道運動機能への影響については極めて報告が少なく、十分な評価はなされていない。そこでESD後の食道運動機能、並びに嚥下障害との関連について評価が必要である。

食道運動機能評価方法の一つとして食道内圧測定がある。従来の内圧測定は手技や機械操作、結果の解釈が煩雑のため、その正確性に問題があった。近年、high resolution manometry（HRM）とその診断基準を定めたシカゴ分類が登場し、食道運動機能をより正確かつ簡便に評価することが可能となった。従って HRM により食道ESD後運動機能をより的確に評価できるものと考える。

目的

HRMを用い、ESD後の食道運動機能を評価し、ESD後の症状との関連について検討する。

対象と方法

当院で食道表在癌ESDを施行した76名（男性：女性＝64：12、平均年齢71.2歳）を対象とした。登録時に術後狭窄を有する例、ESD 後に追加治療（放射線療法或いは放射線化学療法）を要した例、頭頸部癌治療歴のある例は評価対象外とした。食道機能に影響を及ぼす可能性がある予測変数として、年齢、性別、

ESD 潰瘍の周在性・縦径、ESD 回数、ESD から HRM までの期間、内視鏡的バルーン拡張術（EBD）の回数、内視鏡的ステロイド局注（ETI）の回数の 8 項目を挙げ、電子カルテを用いて後ろ向きに調査した。症状についてはアンケートを用い、ESD 後の嚥下障害出現の有無、ESD 前後での嚥下障害の頻度を調査し、嚥下障害の頻度を 5-point Likert scale(0 = なし、1 = 稀、2 = 月数回、3 = 週数回。4 = 毎日)を用いて定量化した。ESD 前後での 5-point Likert scale の差をΔ5-point Likert scale と定義し、統計解析に用いた。

全例に HRM による食道内圧測定を施行した。食道内圧測定は一晩禁食後、経鼻的に HRM カテーテルを胃内まで挿入し、左側臥位で 5ml の水嚥下を計 10 回行い、圧の変化を測定した。内圧測定の結果はシカゴ分類第 2 版の評価項目・蠕動パターン［distal contractile integrity (DCI)、大きな蠕動欠損、小さな蠕動欠損、failed peristalsis の 4 項目］を用いて評価した。食道内圧測定が poor study であった場合は評価対象から除外した。

結果

良好な食道内圧所見が得られなかった 5 名の患者を除外した計 71 名の食道内圧所見を評価した。HRM の結果と予測因子の相関について線形回帰分析を用いて評価した。

ESD の回数［単変量：標準化回帰係数（β）＝0.346, p ＝ 0.003、多変量：β = 0.259, p = 0.019］EBD の回数［単変量：β ＝ 0.416, p ＜ 0.001、多変量：β = 0.442, p = 0.003］は単変量・多変量解析ともに大きな蠕動欠損の頻度と有意な相関を示した。ESD 潰瘍の周在性［単変量：β ＝ 0.284, p ＝ 0.017、多変量：β = 0.160, p = 0.301］は線形回帰分析では単変量のみ大きな蠕動欠損の頻度と有意な相関を示したが、多変量解析の結果を基にしたパス解析で、大きな蠕動欠損と有意な相関を持つことを示した。

Δ5-point Likert scale と予測因子の相関は線形回帰分析を、ESD 後の嚥下障害出現と予測因子の相関はロジスティック回帰分析を用いて評価した。ESD 潰瘍の周在性［単変量：β = 0.445, p = 0.001、多変量：β =0.348, p=0.039］、EBD の回数［単変量：β =0.453, p＜0.001、多変量：β =0.362, p=0.020］は単変量・多変量ともにΔ5-point Likert scale と有意な相関を示した。また、ESD 潰瘍の周在性［単変量：Odds ratio (OR) =1.074, 95%confidence interval (CI) ＝ 1.038 - 1.112, p ＜ 0.001、多変量：OR = 1.071, 95 CI = 1.013 - 1.113, p = 0.016］はロジスティック回帰分析においても単変量・多変量解析双方で、ESD 後の嚥下障害出現の有意な予測因子であった。

考察と結論

大きな蠕動欠損はつかえ感、食道クリアランスの低下、食道の酸暴露時間と相関があり、食道運動機能低下の指標である。大きな蠕動欠損の頻度と ESD 潰瘍の周在性、EBD の回数、ESD の回数には有意な相関が認められたことより、これらは ESD 後食道運動機能低下の重要な予測因子と考えられた。また ESD 潰瘍の周在性と EBD の回数は、ESD 後の嚥下障害の頻度・程度と相関が認められた。以上より、広範・頻回な ESD 症例や、頻回の EBD は大きな蠕動欠損を伴う食道運動機能低下を来し、嚥下障害の原因となる可能性が示唆された。本研究では ESD 治療前の食道機能・症状を評価していないため、今後 ESD 前後での比較が必要であると考えられた。

審査結果の要旨

食道運動機能評価方法の一つとして high resolution manometry (HRM)とその診断基準を定めたシカゴ分類が登場し、食道運動機能をより正確かつ簡便に評価することが可能となった。HRM を用い、ESD 後の食道運動機能を評価し、ESD 後の症状との関連について検証した。食道表在癌 ESD を施行した 76 名を対象と

した。良好な食道内圧所見が得られなかった5名の患者を除外した計71名の食道内圧所見を評価した。ESDの回数は単変量・多変量解析ともに大きな蠕動欠損の頻度と有意な相関を示した。ESD 潰瘍の周在性［単変量：β ＝ 0.284, p ＝ 0.017、多変量：β = 0.160, p = 0.301］は線形回帰分析では単変量のみ大きな蠕動欠損の頻度と有意な相関を示したが、多変量解析の結果を基にしたパス解析で、大きな蠕動欠損と有意な相関を持つことを示した。ESD潰瘍の周在性［単変量：β =0.445, p=0.001、多変量：β =0.348, p = 0.039］、EBDの回数［単変量：β = 0.453, p < 0.001、多変量：β = 0.362, p = 0.020］は単変量・多変量ともにΔ5-point Likert scaleと有意な相関を示した。また、ESD潰瘍の周在性［単変量：Odds ratio (OR) =1.074, 95%confidence interval (CI) ＝ 1.038 – 1.112, p < 0.001、多変量：OR = 1.071, 95 CI = 1.013 – 1.113, p = 0.016］はロジスティック回帰分析においても単変量・多変量解析双方で、ESD 後の嚥下障害出現の有意な予測因子であった。

広範・頻回なESD症例や、頻回のEBDは大きな蠕動欠損を伴う食道運動機能低下を来し、嚥下障害の原因となる可能性が示唆され、本研究成果をEur J Gastroenterol Hepatolに誌上発表しており、学位論文として価値のある研究成果であると判断しました。