

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏 名	中島 尚
学 位	博士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博 (医) 第 736 号
学位授与の日付	平成 29 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	Muscle layer histopathology and manometry pattern of primary esophageal motility disorders including achalasia. (内視鏡的食道筋層生検(Peroral esophageal muscle biopsy : POEM-b)による食道運動障害筋層の組織学的検討 -High resolution manometry (HRM) 所見との比較-)
論文審査委員	主査 教授 若井 俊文 副査 准教授 佐藤 祐一 副査 教授 寺井 崇二

博士論文の要旨

内視鏡的食道筋層生検(Peroral esophageal muscle biopsy : POEM-b)による食道運動障害筋層の組織学的検討 -High resolution manometry (HRM) 所見との比較-

【目的】食道 Achalasia には Auerbach 神経叢の慢性炎症性破壊が関係すると考えられるが、その病態は未だ解明されていない。本研究では Achalasia 患者、またその他の食道運動機能障害患者に対して、食道内圧測定及び内視鏡的食道筋層生検(POEM-b)を行い、食道筋層の組織学的解析を行った。【方法】2014 年 7 月から 2016 年 2 月に 34 名の患者に内視鏡的筋層切開術(Peroral endoscopic myotomy)が施行され、その全例に対し術中 POEM-b を行った。このうち術前 HRM による食道内圧測定を施行し得た 30 名の食道運動機能障害患者を本研究の対象とした。HRM は Chicago classification ver 3.0 に基づいて診断した。患者背景は、年齢(歳): 54.6 ± 15.1 , 性別: 男 16 / 女 14、有病期間(年): 11.1 ± 10.5 , HRM による分類: Achalasia type I 14 例、type II 5 例、type III 3 例、Distal esophageal spasm 1 例、EGJ outflow obstruction 2 例、Jackhammer esophagus 4 例、Nutcracker esophagus 1 例であった。食道筋層生検標本に対して c-kit による免疫組織化学染色を行い、陽性細胞数(/HPF)を計測した。さらに食道筋層 HE・Azan-Mallory 染色標本に対してデジタルスライドスキャナー(APERIO CS2, Leica Biosystems)を用い、平滑筋萎縮率・線維化をそれぞれ 3 段階(Grade 1 : none ~ mild, 2 : moderate, 3 : severe)で評価した。【結果】Achalasia 患者の食道筋層生検標本における c-kit 陽性細胞数は、type I : 3.7 ± 0.3 , type II : 3.5 ± 1.0 , type III : 8.7 ± 1.7 であり、それに比して control (n=5) の c-kit 陽性細胞数は 9.4 ± 1.2 であった。type I および type II は control に対して有意な Cajal 介在細胞 (ICCs) の減少を認めた (type I : $p=0.002$, type II : $p=0.015$)。一方で、type III では ICCs は保たれていた ($p=0.653$)。筋萎縮は Achalasia type I/II で Grade 1 : 42%, Grade 2 : 58%, Grade 3 : 0% に対して type III はすべて Grade 1 であった。筋線維化は Achalasia type I/II で Grade 1 : 38%, Grade 2 : 42%, Grade 3 : 20% で、type III は Grade 1 : 67%, Grade 2 : 33%, Grade 3 : 0% であった。Achalasia type I/II は type III と比較し筋萎縮・線維化ともに進行し

た症例が含まれていた。食道 Achalasia 患者の罹病期間と ICCs の間には有意な負の相関関係($r=-0.477$, Spearman correlation coefficient = 0.025)を認めた。Jackhammer esophagus および Nutcracker esophagus の患者 5 名のうち 4 名で食道筋層に 73.8 ± 50.3 /HPF の好酸球浸潤を認め、一方で食道上皮には好酸球浸潤は認めなかった。【結論】食道 Achalasia では c-kit 陽性 ICCs の減少を認めた。筋萎縮・線維化もみられたが、その傾向は Cajal 神経細胞の減少同様に Achalasia type III と比較し type I/II でより顕著であった。Achalasia type I および type II は、type III と異なる病態が関与していると考えられており、いわゆる classic achalasia (type I) は type II の状態から Auerbach 神経叢の消失が徐々に進行するためと過去の文献で報告されている。今回の申請者の研究はその結果に矛盾せず、それを裏付ける結果となった。

審査結果の要旨

【目的】本研究では Achalasia 患者、またその他の食道運動機能障害患者に対して、食道内圧測定及び内視鏡的食道筋層生検(POEM-b)を行い、食道筋層の組織学的解析を行った。【方法】2014 年 7 月から 2016 年 2 月に 34 名の患者に内視鏡的筋層切開術(Peroral endoscopic myotomy)が施行され、その全例に対し術中 POEM-b を行った。このうち術前 HRM による食道内圧測定を施行し得た 30 名の食道運動機能障害患者を本研究の対象とした。HRM は Chicago classification ver 3.0 に基づいて診断した。HRM による分類: Achalasia type I 14 例、type II 5 例、type III 3 例、Diffuse esophageal spasm 1 例、EGJ outflow obstruction 2 例、Jackhammer esophagus 4 例、Nutcracker esophagus 1 例であった。食道筋層生検標本に対して c-kit による免疫組織化学染色を行い、陽性細胞数(/HPF)を計測した。さらに食道筋層 HE・Azan-Mallory 染色標本に対してデジタルスライドスキャナー(APERIO CS2, Leica Biosystems)を用い、平滑筋萎縮率・線維化をそれぞれ 3 段階(Grade 1 : none ~ mild, 2 : moderate, 3 : severe)で評価した。【結果】Achalasia 患者の食道筋層生検標本における c-kit 陽性細胞数は、type I : 3.7 ± 0.3 、type II : 3.5 ± 1.0 、type III : 8.7 ± 1.7 であり、それに比して control (n=5) の c-kit 陽性細胞数は 9.4 ± 1.2 であった。type I および type II は control に対して有意な Cajal 介在細胞(ICCs)の減少を認めた(type I : $p=0.002$, type II : $p=0.015$)。一方で、type III では ICCs は保たれていた($p=0.653$)。筋萎縮は Achalasia type I/II で Grade 1 : 42%, Grade 2 : 58%, Grade 3 : 0%に対して type III はすべて Grade 1 であった。筋線維化は Achalasia type I/II で Grade 1 : 38%, Grade 2 : 42%, Grade 3 : 20%で、type III は Grade 1 : 67%, Grade 2 : 33%, Grade 3 : 0%であった。Achalasia type I/II は type III と比較し筋萎縮・線維化ともに進行した症例が含まれていた。食道 Achalasia 患者の罹病期間と ICCs の間には有意な負の相関関係(Spearman correlation coefficient = 0.025)を認めた。Jackhammer esophagus および Nutcracker esophagus の患者 5 名のうち 4 名で食道筋層に 73.8 ± 50.3 /HPF の好酸球浸潤を認め、一方で食道上皮には好酸球浸潤は認めなかった。【結論】食道 Achalasia では c-kit 陽性 ICCs の減少を認めた。筋萎縮・線維化もみられたが、その傾向は Cajal 神経細胞の減少同様に Achalasia type III と比較し type I/II でより顕著であった。Achalasia type I および type II は、type III と異なる病態が関与していると考えられており、classic achalasia (type I) は type II の状態から Auerbach 神経叢の消失が徐々に進行するためと過去の文献で報告されている。今回の申請者の研究はその結果に矛盾せず、それを裏付ける結果となった。以上をもって学位論文としての価値を認める。