

〈原著論文〉

食道アカラシアの治療 バルーン拡張術の有効性に関する検討 (第2報)

中藤 流以¹⁾, 眞部 紀明²⁾, 福嶋 真弥¹⁾, 勝又 諒¹⁾, 合田 杏佑¹⁾,
村尾 高久¹⁾, 石井 学¹⁾, 藤田 穰¹⁾, 松本 啓志¹⁾, 楠 裕明³⁾, 塩谷 昭子¹⁾,
畠 二郎²⁾, 春間 賢⁴⁾

- 1) 川崎医科大学消化管内科学,
2) 同 検査診断学 (内視鏡・超音波),
3) 同 総合臨床医学,
4) 同 総合内科学2

抄録 食道アカラシアは食道運動障害を呈する疾患で、良性疾患ではあるものの、QOLを大きく障害し、食道癌の発生リスクともなるため、適切な診断治療が重要である。一般的に、治療は内視鏡的治療や外科的治療が行われる。以前、我々は内視鏡的バルーン拡張術 (pneumatic dilation: PD) を行った16例の食道アカラシアについて、PDの有効性に関する因子を検討し報告した。近年、新たな食道運動障害の診断基準 (Chicago分類) も策定されたことも踏まえ、アカラシア症例36例での検討を行ったため第2報として報告する。対象は当院で食道アカラシアと診断し加療した36例で、うち27例 (男性8例, 女性19例, 平均年齢51.0±16.5歳) にPDを行った。対象をPD有効例と無効例とに群分けし、その2群間で患者背景, QOL, High-resolution manometry (HRM) 所見, 治療前後でのHRM所見の差異について検討を行った。結果はPD有効例は19例 (70.4%) であった。有効群と無効群との比較を行うと、無効群で女性が多い傾向にあった ($p=0.06$)。HRM所見では有効例でChicago分類 type II アカラシアが有意に多く認められた ($p=0.04$)。また、治療前後のHRM所見の差異については、有効例で治療前後の下部食道括約筋 (lower esophageal sphincter: LES) 圧変化率が有意に大きかった。以上より、Chicago分類 type II のアカラシアではPDの有効性が高く、また1度PDを行った症例でもLESP変化率が大きい症例では有効性が高いことが示された。

doi:10.11482/KMJ-J43(1)17 (平成29年3月21日受理)

キーワード: アカラシア, 内視鏡的バルーン拡張術, High-resolution manometry, HRM

緒言

食道アカラシアは、下部食道括約部 (lower esophageal sphincter: LES) の嚥下性弛緩不全と食道体部の一次蠕動波の消失を主要所見とする食道運動障害であり、その発生率は10万人に0.5人程度とされている比較的稀な良性疾患であ

る¹⁾。良性疾患ではあるが、症状は進行・漸増する嚥下障害や食道のつまり感などを呈し、患者のQOLを大きく障害する。さらに、食道内の物質貯留を放置しておく物理刺激・化学刺激に伴う食道粘膜の炎症のために、食道扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma: SCC) の発生母

別刷請求先

眞部 紀明

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学検査診断学 (内視鏡・超音波)

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (462) 1199

Eメール: n_manabe@hkg.odn.ne.jp

地となる。その発症リスクは一般集団と比較し33~50倍とされており、また achalasia 患者の3%に SCC を認めたとの review もあるため、malignant potential を有する疾患として適切に診断・治療を行うことが重要である²⁾。食道アカラシアの原因については消化管筋層内の神経節細胞の変性などが病態として指摘されているものの、明らかとなっていない^{2, 3)}。治療法は薬物治療、内視鏡的治療、外科治療に大別される。薬物治療としては LES を弛緩させる目的でカルシウム拮抗薬 (calcium channel blocker: Ca-b)、亜硝酸製剤 (Nitrate) が使用され^{4, 5)}、標準的治療ではないが対症療法として低用量抗うつ薬 (low-dose antidepressive) を使用した報告もある⁶⁾。しかし、内服薬のみで症状が消失することは少ないため、内視鏡治療または外科治療が行われることが多い。内視鏡的治療には、内視鏡的バルーン拡張術 (pneumatic dilation: PD)、ボツリヌス毒素局注療法、内視鏡下筋層切開術 (per-oral endoscopic myotomy: POEM) が挙げられ、外科治療には腹腔鏡下 Heller 筋層切開術 (laparoscopic Heller's myotomy: LHM) や同時に逆流防止手術 (Dor 法) を併用する方法 (laparoscopic Heller-Dor: LHD) が挙げられる⁷⁻⁹⁾。

治療法別の有効率については、内視鏡治療と外科治療の有効性は差がないとする報告⁷⁾、外科的治療が有効であるとする報告もある¹⁰⁾。どの治療法を選択するかはアカラシアの病期や症状の程度など、様々な情報を総合的に加味して選択されているのが現状である。

近年、食道運動機能評価についてのゴールドスタンダードである High-resolution manometry (HRM) が登場し、国際的な診断基準 (Chicago 分類) も策定されている¹¹⁾。以前我々は、25年間の追跡研究により本邦で GERD が増加してきていることを明らかとしたが¹²⁾、その治療は胃酸抑制剤であるプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI) が広く用いられている。我々が行った検討では、350例の GERD 症状 (咽喉頭異常感など) を訴える患者に対し

て PPI を使用し、その臨床効果を確認したが、PPI でも症状が改善しない、いわゆる PPI 抵抗性 GERD は全体の55.6%と半数以上に及び、その47.9%に食道運動障害が認められ、そのうち食道アカラシアは実に14.4%を占めていたことを明らかにした¹³⁾。従って実臨床で GERD として PPI で加療しているにも関わらず PPI 抵抗性の GERD 群には決して少なくない数の食道アカラシアなどの食道運動障害症例が含まれていることが予想される。実際に、2015年の本邦の GERD 診療ガイドラインでは、GERD の病態として、一次蠕動波が出現しない食道運動障害の存在に留意することがステートメントとして記載された¹⁴⁾。今後、GERD 診療を行っていくにあたって、食道運動障害についての病態評価を行うことは、より重要となることが予想される。我々は以前より HRM を導入して積極的に食道運動機能評価を行っており、アカラシア含めた食道運動障害について複数の報告^{13, 15-19)}を行っている。

食道アカラシアに対する PD の治療効果についての過去の報告では、有効率はおおよそ61~86%とされており⁷⁻⁹⁾、その有効性の予測因子は年齢^{8, 20)}、治療前後の LES 圧^{21, 22)}、食道内圧分類^{9, 21, 22)}、性別^{21, 23)}が挙げられている。

以前我々は当院で PD を行った食道アカラシア16例の治療経過について報告を行っている¹⁷⁾。今回、新たな症例の蓄積もあり、再度その治療経過を検討し、治療効果に対する因子について第2報として検討を行った。

尚、本検討は本学倫理委員会の審査承認を得て行った (#.2010, 2061)。

対象と方法

対象

2007年9月から2014年3月までに当院で食道アカラシアと診断し加療を行った36例を対象として retrospective に検討を行った。食道アカラシアの診断は食道 X 線造影検査、上部食道内視鏡検査 (esophagogastroduodenoscopy: EGD)、および HRM によるシカゴ分類¹¹⁾に基づいて

行った。

方法

食道アカラシア症例で PD を行った症例で PD 後の経過から有効例と無効例とに群分けし、PD の有効率を主要検討項目とした。

副次的検討項目として、有効群と無効群の 2 群間の患者背景と病悩期間、診断時 QOL、治療時の内服薬について検討を行った。他覚的評価項目として、食道 X 線造影検査所見、HRM 所見について検討を行った。QOL については自己記入式の間診票 SF-8²⁴⁾により身体的サマリースコア (physical component summary: PCS)、精神的サマリースコア (mental component summary: MCS) を求め比較を行った。食道 X 線造影検査所見については、本邦アカラシア取扱い規約 (第 4 版)²⁵⁾ に従い、拡張度 (I 度, II 度, III 度) と拡張型 (直線型 (Straight type: St), シグモイド型 (Sigmoid type: Sg)) とを比較した。拡張度は食道長軸に直行する最大食道横径が 3.5cm 未満を I 度, 3.5cm 以上で 6.0cm 未満を II 度, 6.0cm 以上を III 度とされている。比較の際には食道横径を使用した。拡張型は食道の屈曲が認められる場合に食道長軸方向に直線を引き、直線が 2 本の場合は交差点が 1 つ、直線が 3 本の場合は交差点が 2 つとし、その交差角の最も低値のものが 135° 以上の場合を St 型, 135° 未満かつ 90° 以上の場合を Sg 型とし、90° 未満の場合を Advanced Sigmoid type (aSg 型) とされている。比較の際にはそれぞれの群での交差角の角度について比較した。

HRM 所見はシカゴ分類¹⁾に基づき 3 型に分類し比較を行った。即ち、integrated relaxation pressure (IRP) が 15mmHg 以上で、かつ distal contractile integral (DCI) が 100mmHg-s-cm 未満の failed peristalsis が全ての蠕動で認められるものを type I、IRP が 15mmHg 以上で、かつ全ての蠕動で failed peristalsis が認められ、そのうち 20% 以上で全食道収縮 (panesophageal pressurization) が認められるものを type II、IRP が 15mmHg 以上で、かつ正常蠕動が認められず、

全蠕動のうち 20% 以上で DCI が 450mmHg-s-cm 以上の spastic contraction が認められるものを type III とした。LESP については治療前後での LESP 変化量およびその変化率 [(治療前 LESP - 治療後 LESP) / 治療前 LESP] について検討を行った。また PD 回数についても検討を行った。

更に、PD 有効群を 1 クールの PD を行った後、症状再燃を認めなかった症例を PD 奏功群とし、PD 後に症状再燃があり、再度あるいは複数回 PD を行った症例を PD \geq 2 群とに分類し、PD 無効群との 3 群間で同様に検討を行った。

PD の方法

全例で入院とし、Rigiflex Achalasia Balloon Dilator (Boston Scientific Corp, Boston, Mass, USA) (径 30mm) を使用し、内視鏡下に食道胃接合部 (esophagogastric mucosal junction: EGJ) にバルーンを中心を設置し、偶発症の発生に細心の注意を払いながらバルーンを愛護的に加圧した。加圧は 12psi \times 1 分間を行った。1 回目の拡張術後、内視鏡スコープの EGJ 通過に抵抗がなければ終了とし、抵抗があれば 1 分間の休憩後に再度同様に 2 回目の拡張術を行った。同日に行う PD を 1 コースとし、今回の PD が何回目のコースに当たるかを検討した。コース回数の平均は 1.5 回であった。その後、症状が消失し、食道 X 線造影検査でバリウムの通過が良好な事を確認した後、外来での経過観察とした (図 1, 2)。

治療効果判定

症状の再発を認めず、かつ食道 X 線造影検査でバリウムの停滞が認められない症例を有効群とした。無効群は症状の再発または食道 X 線造影検査でバリウムの停滞が認められた症例とした。

統計解析

観察値と理論値との比較には Chi square test を用いた。対応がある 2 群間については

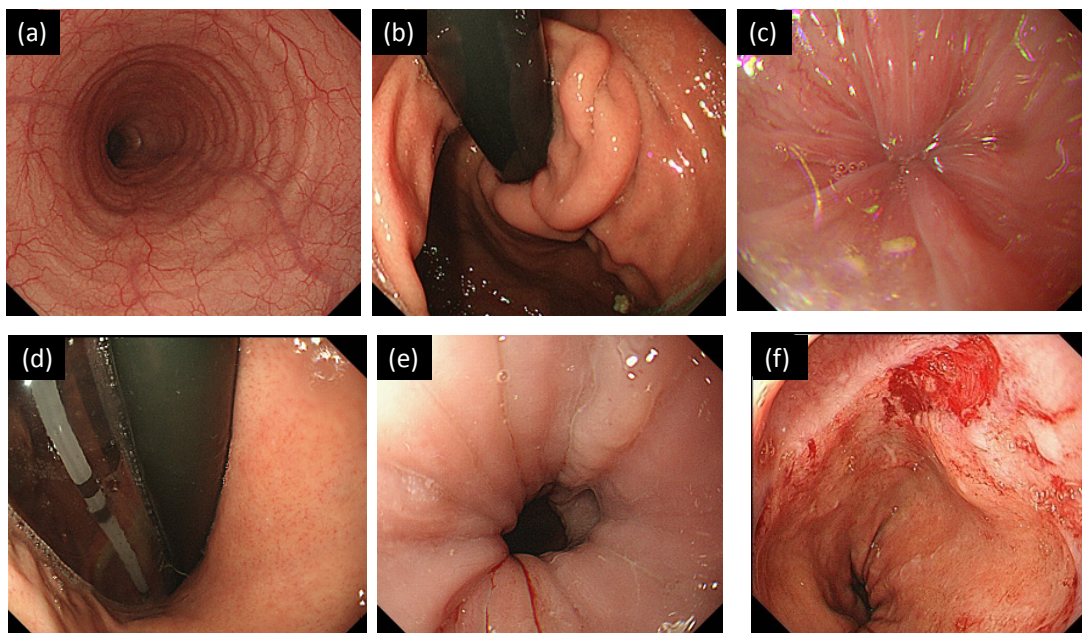


図1 内視鏡的バルーン拡張術 (pneumatic dilation: PD) の内視鏡画像

- (a) PD 前の胸部食道。輪状の同期生収縮が認められる。
 (b) PD 前の噴門部反転観察。EGJ 部の巻き込み像²⁵⁾を認める。
 (c) PD 前のEGJ 部は Rosette¹⁶⁾を呈している。
 (d) PD 施行中の反転観察。愛護的にEGJ 部を拡張している。
 (e) PD 後の胸部下部食道
 (f) PD 後のEGJ 部。12時方向に浅い裂創形成を認め、EGJ 部は拡張している。

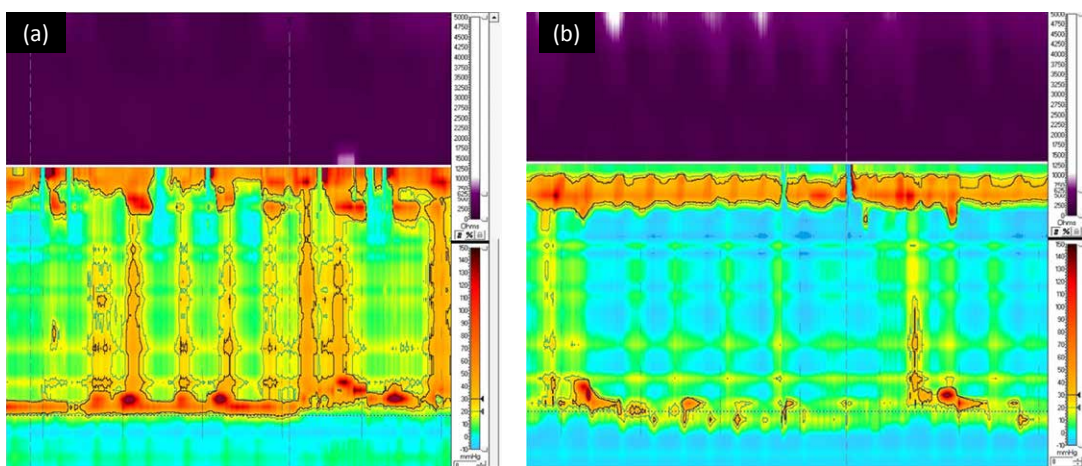


図2 PD 有効例の治療前後でのHRM 所見

- (a) 治療前 HRM 所見。IRP 42 mmHg で、type II achalasia と診断した。
 (b) 治療後 HRM 所見。IRP 27 mmHg と低下を認めた。

Wilcoxon t-test を用い, 対応の無い 2 群間については Mann-Whitney t-test を用いた. 有意差については全て $p < 0.05$ を有意差ありとした.

結 果

アカラシアと診断し治療を行った36例のうち, 内服薬のみで経過観察を行った症例 5 例, 診断後に PD ではなく外科的治療を行った症例 4 例を除いた27例に PD が行われた. この27例 (男性 8 例, 女性 19 例, 平均年齢 51.0 ± 16.5 歳) で検討を行うと, PD が有効であったものは 19 例 (70.4%) であった. 外来での平均観察期間 3.8 ± 5.7 年間で, PD 施行症例 27 例のうち 8 例で PD 後の再燃を認め, 追加治療として外科的治療が行われた. PD 時の合併症として穿孔が 1 例 (3.8%) 認められたが, 保存的加療で改善し, その後の症状再発も認めなかった.

次に副次評価項目として, 有効群と無効群で患者背景について検討を行った (表 1). 患者背景は無効群で女性が多い傾向にあった ($p = 0.06$). 年齢, 病悩期間, BMI について差は認めなかった. 診断時 QOL については, PCS, MCS ともに有効群よりも無効群で低く (PCS; 有効群 51.8 ± 4.5 vs. 無効群 42.9 ± 7.4 , MCS; 有効群 47.7 ± 5.2 vs. 無効群 46.5 ± 4.6), 国民平均値 (PCS 48.60, MCS 49.44) との比較を行うと, 無効群は PCS, MCS ともに低

く, MCS については有効群と無効群ともに低かった. また診断時の内服薬については PPI, Ca-b, Nitrate, Anti-depressive について検討を行ったが差は認めなかった.

他覚的評価項目についての検討では, 食道 X 線所見では差は認めなかったが, HRM 所見についてシカゴ分類を行うと, 有効群で type II アカラシアが有意に多かった (有効群 57.9% vs. 無効群 12.5%, $p = 0.04$). また, LESP についての検討では, 治療前 LESP, 治療後 LESP, LESP 変化量では差を認めなかったが, LESP 変化率について検討を行うと, 有効群で有意に大きく減少していた (有効群 52.6 ± 22.1 vs. 無効群 27.6 ± 20.1 , $p = 0.045$). それぞれの群での PD 回数については差を認めなかった (表 2).

更に, PD 有効群 (N=19) を PD 奏功群 (N=11) と PD ≥ 2 群 (N=8) とに分類した. PD 奏功例は 11 例 (37.9%) であった. PD 奏功群, PD ≥ 2 群, PD 無効群との 3 群間で比較を行うと (表 3), 患者背景については PD 奏功群と比較し PD 無効群で女性が有意に多く ($p = 0.02$), 年齢が高い傾向にあった ($p = 0.057$). 3 群間で病悩期間, 観察期間, 前回治療から症状再燃までの期間に差は認めなかったが, PD 奏功群で SF-8 (PCS) が PD 無効群よりも高い傾向があった (PD 奏功群 53.8 ± 4.4 vs. PD 無効群 42.9

表 1 患者背景

	有効群 (N=19)	無効群 (N=8)	<i>p</i> -value
性別 (M/F)	8/11	0/8	0.06
年齢	48.3 ± 17.1	57.4 ± 12.8	0.18
病悩期間 (years)	5.2 ± 6.4	11.3 ± 16.8	0.52
観察期間 (years)	4.0 ± 6.6	3.1 ± 3.2	0.57
BMI (kg/m^2)	22.2 ± 3.9	22.6 ± 7.2	0.55
SF-8 (PCS)	51.8 ± 4.5	42.9 ± 7.4	0.08
SF-8 (MCS)	47.7 ± 5.2	46.5 ± 4.6	0.58
診断時内服薬			
PPI (%)	9/19 (47.4)	3/8 (37.5)	0.69
Ca-b (%)	9/19 (47.4)	2/8 (25.0)	0.40
Nitrate (%)	0	0	
Anti-depressive (%)	0	1/8 (12.5)	0.30

Note: BMI; body mass index, PPI; proton pump inhibitor, Ca-b; calcium channel blocker, PCS; physical component summary, MCS; mental component summary.

表2 他覚的評価項目

	有効群 (N=19)	無効群 (N=8)	p-value
食道 X 線所見 [†]			
拡張径 (cm)	3.7 ± 1.4	3.6 ± 2.0	0.52
拡張型 (°)	136.5 ± 18.7	122.6 ± 40.2	0.53
HRM 所見 (シカゴ分類 ^{††})			
Type I (%)	8 (42.1)	6 (75.0)	0.25
Type II (%)	11 (57.9)	1 (12.5)	0.04*
Type III (%)	0	1 (12.5)	0.30
Total (%)	19 (100)	8 (100)	
LESP (PD 前) (mmHg)	33.9 ± 17.2	22.4 ± 11.8	0.08
LESP (PD 後) (mmHg)	15.8 ± 7.5	14.6 ± 5.8	0.55
LESP 変化量 (mmHg)	19.4 ± 15.2	6.3 ± 6.4	0.38
LESP 変化率 (%)	52.6 ± 22.1	27.6 ± 20.1	0.045*
PD 回数 (コース目)	2.3 ± 3.1	1.8 ± 1.4	0.55

Note: HRM; high-resolution manometry, LESp; lower esophageal sphincter pressure, PD; pneumatic dilation

*有意差あり

[†]Ref # 25. (Descriptive rules for Achalasia of the esophagus. 2012 (The 4th Edition), Japan society of esophageal diseases.) に基づく分類.

^{††}Ref #.11 (Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, *et al.*: The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil. 2015; 27: 160-174) に基づく分類.

表3 PD 奏功群と PD>2 群, PD 無効群での 3 群比較

	PD 奏功群 (N=11)	PD>2 群 (N=8)	PD 無効群 (N=8)	p-value
M/F	6/5*	2/6	0/8*	*p=0.02
Age (mean ± SD)	45.0 ± 11.5 [†]	52.8 ± 23.7	57.4 ± 13.7 [†]	[†] p=0.057
BMI (mean ± SD)	22.4 ± 4.2	21.9 ± 3.8	22.6 ± 7.2	N.S.
病悩期間 (years)	4.8 ± 5.8	5.8 ± 7.5	11.3 ± 16.8	N.S.
観察期間 (years)	2.4 ± 1.8	6.3 ± 9.9	3.1 ± 3.2	N.S.
前回治療から症状再燃までの期間 (years)	再燃なし	3.7 ± 8.5	7.1 ± 11.4	N.S.
SF-8 (PCS)	53.8 ± 4.4 ^a	48.5 ± 2.4	42.9 ± 7.4 ^a	^a p=0.053
SF-8 (MCS)	47.4 ± 3.9	48.2 ± 7.9	46.5 ± 4.6	N.S.
食道 X 線所見				
拡張径 (cm)	36.8 ± 16.4	37.6 ± 10.9	36.3 ± 20.3	N.S.
拡張型 (°)	133.8 ± 20.9	139.6 ± 16.6	136.9 ± 17.2	N.S.
HRM 所見 (シカゴ分類)				
Type I (%)	5 (45.5)	3 (37.5)	6 (75.0)	N.S.
Type II (%)	6 (54.5)	5 (62.5)	1 (12.5)	N.S.
Type III (%)	0	0	1 (12.5)	N.S.
LESP (PD 前) (mmHg)	38.6 ± 20.0 ^b	26.6 ± 8.8	22.4 ± 11.8 ^b	^b p=0.07
LESP (PD 後) (mmHg)	14.9 ± 7.7	17.0 ± 7.6	14.6 ± 5.8	N.S.
LESP 変化量 (mmHg)	30.3 ± 13.6 ^c	9.7 ± 5.8	6.3 ± 6.4	^c p<0.05
LESP 変化率 (%)	66.0 ± 17.2 ^d	37.2 ± 16.8	27.6 ± 20.7 ^d	^d p=0.02
PD 回数 (クール目)	1 ^e	4.1 ± 4.5 ^e	1.9 ± 1.4	^e p=0.02

PD 奏功群: PD 1 クールの後, 症状の再燃を認めていない群, PD>2 群: PD 後に症状の再燃を認め, 2 クール以上 PD を行った群.

±7.4; p=0.053). 食道 X 線所見および HRM の type 別分類では 3 群間に差は認めなかった. しかし, PD 前後での LESp 変化量は PD 奏功群

で他の 2 群よりも有意に大きく (奏功群 30.3 ± 13.6 vs. PD>2 群 9.7 ± 5.8; p=0.009, 奏功群 vs. PD 無効群 6.3 ± 6.4; p=0.02), また LESp 変

化率はPD奏功群でPD無効群よりも有意に大きかった(奏功群 66.0 ± 17.2 vs. 無効群 27.6 ± 20.7 ; $p=0.02$).

以上より, HRM シカゴ分類 type II, 治療前後でのLESP低下率が大きい症例は, PDの有効率が高いことが示された. また, 有効例の中でも, 診断時PCSが保たれている症例, PD前後でのLESP変化量が大きい症例は1クルールのPDで症状再燃なく経過観察できる可能性が示された.

考 察

外来での平均観察期間3.8年間で, PDの有効率は70.4%であった. これは既報⁷⁻⁹⁾と比較し, 遜色ない結果と考える. PD無効群8例では, 7例でLHMが施行され, 1例でPOEMが施行された.

本検討ではPD治療の有効性予測因子として, 女性, HRMシカゴ分類 type Iまたはtype IIIの症例, またPD施行後のLESP低下率が低い症例では有効性が低いことが予想された. シカゴ分類における有効性の違いについては既報^{9, 21)}と同様の結果である. Type別で治療有効性が違う結果については, LES解除後に食道内の物質輸送が可能となるかどうかで病態別に検討可能であり, 例えばtype IIでは, 食道体部の蠕動が残存しているため, 食道内腔の物質輸送を担保できると考察されている報告や, type II アカラシアでは筋層切開後に正常蠕動が出現したとの報告もある^{22, 26)}. 一方, type Iでは食道体部の蠕動は消失しているためLESPを解除後も食道内の物質輸送を行えず, またtype IIIでは, 遠位食道(下部食道)での強収縮による機能的閉塞が出現しているため, LES解除しても, 遠位食道の強収縮により食道内腔の物質輸送が阻害されることが, それぞれのtype別で治療効果が異なる理由として挙げられている^{9, 26)}.

今回の検討では, 女性で有効性が低い傾向が認められたが, これは既報^{22, 23)}とは相反する結果である. 本検討では症例数がまだ少なく, 無

効群に男性が0例であることも影響している可能性があるが, 今回のPD症例で性別による群分けを行い同様の検討項目で追加検討を行ったところ(表4), 患者背景と他覚的評価項目いずれも有意差は認めなかった. しかし, LES変化量(男性 vs. 女性: 26.0 ± 14.6 vs. 13.4 ± 12.4 ; $p=0.057$), LES変化率(男性 vs. 女性: 59.9 ± 15.6 vs. 40.7 ± 24.8 ; $p=0.066$)は, いずれも男性群で高い傾向にあった. 治療前後でのLESP変化の大きさが有効率に影響するとする検討は既に報告されており^{20, 21)}, 今回の結果となった可能性がある. Tsuboiらが報告したLHDを施行した男性アカラシア症例248例と女性アカラシア症例226例での男女群間比較検討では²⁷⁾, LHD前のLESPには男女間で差は認められていない. ただし, 同報告ではLHD施行前にPDが施行されていた割合が男性群の24.2%, 女性群の21.7%とされている. 本検討では症例数が少ないことによる選択バイアスが影響した可能性があるが, 現時点では明らかではないため, 今後症例集積を行い, 再検討が必要と考える.

別の可能性として, 今回は治療後の症状の再出現があれば再発(=無効)と定義して検討している. しかし, 食道機能性疾患については, 男性よりも女性の方が症状を訴えやすいことが明らかとなっている²⁸⁾. さらに, 前述のTsuboiらの報告²⁷⁾でも, LHD後に男性群と比較し女性群でChest painを訴える割合が有意に高いことが示されており, 性別による治療後の症状の訴えやすさが関与していた可能性もある. 本検討では, 症状の強さや頻度をスコアとして評価できていないため, これについても今後の検討課題といえよう.

前回の我々の検討¹⁷⁾では, 無効群($n=6$)と比較し有効群($n=10$)では, 平均年齢が有意に高く(有効群 vs. 無効群: 63.3 ± 17.6 vs. 40.7 ± 23.0 ; $p<0.05$), 治療前のLES静止圧が優位に高値(有効群 vs. 無効群: 39.0 ± 16.6 vs. 22.9 ± 21.3 ; $p<0.05$)で, 治療前後のLES静止圧差が大きい(有効群 vs. 無効群: 24.5 ± 12.6 vs. 1.5

表4 PD施行例の男女別群間比較

	男性群 (N=8)	女性群 (N=19)	p-value
年齢 (mean ± SD)	47 ± 11.3	52.7 ± 18.6	0.42
病悩期間 (years)	3.8 ± 6.6	8.3 ± 11.8	0.20
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 4.8	21.5 ± 5.0	0.17
SF-8 (PCS)	53.6 ± 5.1	46.8 ± 7.0	0.12
SF-8 (MCS)	51.6 ± 5.2	46.0 ± 4.1	0.12
診断時内服薬			
PPI (%)	4/8 (50.0)	8/19 (42.1)	0.96
Ca-b (%)	5/8 (62.5)	6/19 (31.6)	0.21
Nitrate (%)	0	0	
Anti-depressive (%)	0	1/19 (5.3)	1
食道 X 線所見			
拡張径 (cm)	3.9 ± 1.7	3.6 ± 1.6	0.54
拡張型 (°)	142.7 ± 19.6	134.1 ± 17.1	0.38
HRM シカゴ分類			
Type I (%)	4/8 (50.0)	10/19 (52.6)	0.77
Type II (%)	4/8 (50.0)	8/19 (42.1)	0.96
Type III (%)	0	1/19 (5.3)	1
Total (%)	8/8 (100)	19/19 (100)	
LESP (PD 前) (mmHg)	42.4 ± 20.4	26.8 ± 12.8	0.09
LESP (PD 後) (mmHg)	16.5 ± 8.2	16.0 ± 7.2	0.55
LESP 変化量 (mmHg)	26.0 ± 14.6	13.4 ± 12.4	0.057
LESP 変化率 (%)	59.9 ± 15.6	40.7 ± 24.8	0.066
PD 回数	1.3 ± 0.5	2.6 ± 3.3	0.57
PD 有効例 (%)	8/8 (100)	11/19 (57.9)	0.061

±1.1; $p < 0.01$) の3点が特徴として結論されている。今回の検討では、有効群 (n=19) と無効群 (n=8) で、平均年齢 ($p=0.18$)、治療前 LESP ($p=0.08$)、LESP 変化量 ($p=0.38$) についてはいずれも有意な差は認めなかった。年齢については、前回の検討での無効例の平均年齢は 40.7 ± 21.0 歳であり、今回の無効例での平均年齢 (57.4 ± 12.8) と比較して若年であった。従って、今回の無効群に高齢者が多く含まれていることが一因と考えられる。LES 静止圧については、今回の検討では新たな国際基準である Chicago 分類 ver3.0 に準じて IRP を測定しており、測定法が異なるため直接の比較はできないが、治療前後での LESP については、今回の検討でも有効群で LESP 変化率は有意に高く、同様の結果であった。LESP 変化量に差を認めず、LESP 変化率に差を認めた理由としては、治療前の LESP が無効例で低かったことが影響している可能性がある。シカゴ分類による治療前 LESP について追加検討を行うと、有意では

ないものの type II では type I よりも LESP が高かった (type I vs. type II = 28.15 ± 14.9 vs. 33.5 ± 17.9 ; $p=0.37$)。Type 別の LESP については type II で type I よりも LES 弛緩圧が有意に高いことが報告されており²²⁾、症例数を増やし検討を行っていく予定である。

治療方針の選択については、内服治療の有効率は PD や外科治療に及ばず、副作用の面からも期待できないと結論されており²⁹⁾、アカラシアと診断した時点で、内視鏡治療あるいは外科治療を検討すべきである。また、本検討は retrospective な検討のため、治療後の QOL 評価は行えていないが、アカラシア治療前後での QOL 変化については、治療後で治療前よりも QOL が改善したとする報告があり³⁶⁾、QOL の観点からも何らかの治療を行うべきである。

PD 奏功群と PD > 2 群、PD 無効群の3群間での比較では、PD 奏功群は PD 前後での LESP 変化量が他の2群よりも有意に大きい結果となった。PD 後の症状再燃の予測因子として

は、平均観察期間6年のPD施行209例での報告で³⁷⁾、再燃例でPD後のLESPが有意に高い(再燃なし vs. 再燃あり; 12.9 ± 0.6 vs. 17.7 ± 1.3 ; $p=0.0002$)とされている。本検討では、PD後のLESPに3群間で明らかな差を認めていないが、症例数が少ない事とPD奏功群ではPD前のLESPが他の2群よりも高い結果であったことが影響したのかもしれない。本検討ではPD後に症状再燃した症例の治療方針(再度PDか外科的治療か)は、患者本人の希望により選択されていたが、PD後の症状再燃に対して、再度PDを選択するか外科的治療を選択するかについては、PD後のLESPが22.5 mmHgを超えると再度のPDを行っても再燃率が高いとされている²⁰⁾。本検討でPD後のLESPが22.5 mmHg以上の症例と22.5 mmHg未満の症例とに分け追加検討を行ったところ、有意差は認めないものの、PD後の症状再燃率は22.5 mmHg未満の症例(43.8%)よりも22.5 mmHg以上の症例で高い(75.0%)結果となった。従って、PD後のLESPは症状再燃時の治療方針選択基準のひとつになり得るかもしれない。

内視鏡治療と外科治療とどちらを選択すべきかについては、2011年のNEJM⁷⁾では、治療後2年ではLHMとPDの治療効果の優位性がないと報告され、文献reviewでは重大な合併症もPDの方が少ないとする報告もある³⁰⁾。しかし、2013年に腹腔鏡下Heller's myotomyがPDと比較し、治療効果と合併症の発生率でPDよりも優れているとの報告があり^{10, 31, 32)}、現在では外科治療がスタンダードとなってきている。

一方で、外科治療には全身麻酔のリスクがあるため、全身麻酔が困難な症例、あるいは患者本人が外科治療を忌避する場合はPDを検討すべきとも考えられる。また、外科治療前にPDを行うと治療有効性が低くなるとの報告もあったが、影響は少ないとする報告もあり^{33, 34)}、PDそのものは治療選択肢として残すべきであろう。

HRMは食道蠕動障害の診断ゴールドスタンダードであるのみならず、HRM所見からPD

の有効性だけでなく、外科治療の有効性の予測因子ともなるとする報告もあるため³⁵⁾、アカラシアを疑う症例では積極的にHRMを施行すべきである。

アカラシアは良性疾患であることから、緊急的な治療は必要ないと考えられるが、本検討が示す如く、HMR type Iまたはtype IIIの症例ではPDの有効性が低いことが予想されるため、まずは外科治療を、そして1度PDを行った症例であってもLESP変化率が低い症例については外科治療を積極的に検討すべきと考える。

本論文における利益相反: なし

引用文献

- 1) Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstätter M, Lin F, Ciovia R: Endoscopic and surgical treatments for achalasia. A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 249: 45-57, 2009
- 2) O'Neill OM, Johnston BT, Coleman HG: Achalasia: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 19: 5806-5812, 2013
- 3) Boeckxstaens GE: Achalasia: virus-induced euthanasia of neurons? *Am J Gastroenterol* 103: 1610-1612, 2008
- 4) Roman S, Kahrilas PJ: Management of spastic disorders of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 42: 27-43, 2013
- 5) Wang L, Li YM, Li L: Meta-analysis of randomized and controlled treatment trials for achalasia. *Dig Dis Sci* 54: 2303-2311, 2009
- 6) Sonnenberg A, Massey BT, McCarty DJ, Jacobsen SJ: Epidemiology of hospitalization for achalasia in the United States. *Dig Dis Sci* 38: 233-244, 1993
- 7) Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, *et al.*: Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med* 364: 1807-1816, 2011
- 8) Chuah SK, Hu TH, Wu KL, Hsu PI, Tai WC, Chiu YC, Lee CM, Changchien CS: Clinical remission in endoscope-guided pneumatic dilation for the treatment of esophageal achalasia: 7-year follow-up results of a prospective investigation. *J Gastrointest Surg* 13: 862-867, 2009
- 9) Rohof WO, Salvador R, Annse V, *et al.*: Outcomes of

- treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology* 144: 718-725, 2013
- 10) Wang L, Li YM, Li L : Meta-analysis of randomized and controlled treatment trials for achalasia. *Dig Dis Sci* 54: 2303-2311, 2009
 - 11) Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE, International High Resolution Manometry Working Group: The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 27: 160-174, 2015
 - 12) Manabe N, Haruma K, Kamada T, *et al.*: Changes of upper gastrointestinal symptoms and endoscopic findings in Japan over 25 years. *Intern Med* 50: 1357-1363, 2011
 - 13) Tsutsui H, Manabe N, Uno M, *et al.*: Esophageal motor dysfunction plays a key role in GERD with globus sensation--analysis of factors promoting resistance to PPI therapy. *Scand J Gastroenterol* 47: 893-899, 2012
 - 14) 日本消化器病学会編：胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン2015，東京，南江堂，2015
 - 15) Nakato R, Manabe N, Mitsuoka N, *et al.*: Clinical experience with four cases of jackhammer esophagus. *Esophagus* 13: 208-214, 2016
 - 16) 中藤流以，春間賢，眞部紀明，他：Esophageal Rosette を認めた食道アカラジアの1例。The GI FOREFRONT 11: 7-10, 2015
 - 17) 筒井英明，眞部紀明，木村佳起，他：食道アカラジアの治療 バルーン拡張術の有効性に関する検討。川崎医学会誌 38: 75-82, 2015
 - 18) Nakato R, Manabe N, Kamada T, *et al.*: Age-Related Differences in Clinical Characteristics and Esophageal Motility in Patients with Dysphagia. *Dysphagia* 32: 374-382, 2017
 - 19) Ueno D, Matsumoto H, Manabe N, Ensako T, Murakami H, Higashida M, Nakato R, Shiotani A, Haruma K, Hirai T: Laparoscopic long myotomy and Dor fundoplication guided by perioperative endoscopic ultrasound. *Esophagus* 13: 391-394, 2016
 - 20) Ghoshal UC, Rangan M, Misra A: Pneumatic dilation for achalasia cardia: reduction in lower esophageal sphincter pressure in assessing response and factors associated with recurrence during long-term follow up. *Dig Endosc* 24: 7-15, 2012
 - 21) Karamanolis G, Sgouros S, Karatzias G, Papadopoulou E, Vasiliadis K, Stefanidis G, Mantides A: Long-term outcome of pneumatic dilation in the treatment of achalasia. *Am J Gastroenterol* 100: 270-274, 2005
 - 22) Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ: Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology* 135: 1526-1533, 2008
 - 23) Esposito D, Maione F, D'Alessandro A, Samelli G, De Palma GD: Endoscopic treatment of esophageal achalasia. *World J Gastrointest Endosc* 25: 30-39, 2016
 - 24) 福原俊一，鈴鴨よしみ編著：SF-8日本語版マニュアル：健康関連 QOL 尺度。東京，健康医療評価研究機構。2004
 - 25) 日本食道学会編：食道アカラシア取扱い規約。東京，金原出版。2012
 - 26) Roman S, Kahrilas PJ, Mion F, Nealis TB, Soper NJ, Poncet G, Nicodème F, Hungness E, Pandolfino JE: Partial recovery of peristalsis after myotomy for achalasia: more the rule than the exception. *JAMA Surg* 148: 157-164, 2013
 - 27) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S, Masuda T, Kashiwagi H, Yanaga K: Gender differences in both the pathology and surgical outcome of patients with esophageal achalasia. *Surg Endosc* 30: 5465-5471, 2016; DOI: 10.1007/s00464-016-4907-9
 - 28) Houghton LA, Heitkemper M, Crowell M, Emmanuel A, Halpert A, McRoberts JA, Toner B: Age, Gender and Women's Health and the Patient. *Gastroenterology*. 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.017. [Epub ahead of print]
 - 29) Kaufman JA, Oelschlager BK: Treatment of Achalasia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 8: 59-69, 2005
 - 30) Lynch K, Pandolfino JE, Howden CW, *et al.*: Major complications of pneumatic Dilation and Heller myotomy for achalasia: single-center experience and systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 107: 1817-1825, 2012
 - 31) Yaghoobi M, Mayrand S, Martel M, *et al.*: Laparoscopic Heller's myotomy versus pneumatic dilation in the treatment of idiopathic achalasia: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 78: 468-475, 2013
 - 32) Schoenberg MB, Marx S, Kersten JF, Rösch T, Belle S, Kähler G, Vassiliou MC, Lüth S, von Renteln D: Laparoscopic Heller myotomy versus endoscopic balloon dilatation for the treatment of achalasia: a network meta-analysis. *Ann Surg* 258: 943-952, 2013
 - 33) Tsuboi K, Omura N, Yano F, Kashiwagi H, Kawasaki N, Suzuki Y, Yanaga K: Preoperative dilatation does

- not affect the surgical outcome of laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for esophageal achalasia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 19: 98-100, 2009
- 34) Rosemurgy AS, Morton CA, Rosas M, Albrink M, Ross SB: A single institution's experience with more than 500 laparoscopic Heller myotomies for achalasia. *J Am Coll Surg* 210: 637-647, 2010
- 35) Salvador R, Costantini M, Zaninotto G, *et al.*: The preoperative manometric pattern predicts the outcome of surgical treatment for esophageal achalasia. *J Gastrointest Surg* 14: 1635-1645, 2010
- 36) Liu XJ, Tan YY, Yang RQ, Duan TY, Zhou JF, Zhou XL, Liu DL: The Outcomes and Quality of Life of Patients with Achalasia after Peroral Endoscopic Myotomy in the Short-Term. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 21: 507-512, 2015
- 37) Hulselmans M, Vanuytsel T, Degreef T, *et al.*: Long-term outcome of pneumatic dilation in the treatment of achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8: 30-35, 2010

〈Regular Article〉

Achalasia treatment — factors associated with the outcome of pneumatic dilation — (second report)

Rui NAKATO¹⁾, Noriaki MANABE²⁾, Shinya FUKUSHIMA¹⁾, Ryo KATSUMATA¹⁾,
Kyosuke GODA¹⁾, Takahisa MURAO¹⁾, Manabu ISHII¹⁾, Minoru FUJITA¹⁾,
Hiroshi MATSUMOTO¹⁾, Hiroaki KUSUNOKI³⁾, Akiko SHIOTANI¹⁾,
Jiro HATA²⁾, Ken HARUMA⁴⁾

1) Department of Gastroenterology, 2) Department of Endoscopy and Ultrasound,
3) Department of General Medicine, 4) Department of General Intestinal Medicine 2

ABSTRACT Achalasia is a disease presenting with esophageal motor disorder. Although this disease is benign, appropriate diagnosis and treatment are important, because it greatly impairs quality of life (QOL) and is a risk for the development of esophageal cancer. In general, endoscopic or surgical treatment is used. In our previous report, we investigated factors related to the efficacy of pneumatic dilation (PD) in 16 patients with esophageal achalasia who underwent PD. In this second report, based on recently established new diagnostic criteria for esophageal motility disorders (Chicago classification), we investigated 36 cases of achalasia. The study involved 36 patients who were diagnosed with esophageal achalasia and received treatment in our hospital and, of these, 27 (8 males and 19 females with a mean age of 51.0 ± 16.5 years) underwent PD. The subjects were divided into PD effective and ineffective groups, and patient characteristics, QOL, high-resolution manometry (HRM) findings and differences in HRM findings before and after treatment were compared between the two groups. As a result, PD was effective in 19 patients (70.4%). The comparison between the effective and ineffective groups showed that the proportion of patients classified into the ineffective group tended to be higher in females ($p = 0.06$). HRM findings revealed that type II achalasia defined by the Chicago classification was significantly more common in the effective group ($p = 0.04$). In addition, the comparison of differences in HRM findings before and after treatment showed that the rate of change in lower esophageal sphincter pressure (LESP) before and after treatment was significantly greater in the effective group. The above results indicated that PD is highly effective in type II achalasia defined by the Chicago classification and in patients with a high rate of change in LESP who underwent PD once.

(Accepted on March 21, 2017)

Key words : Achalasia, treatment, Pneumatic Dilation, High-resolution manometry, HRM

Corresponding author
Noriaki Manabe
Division of Endoscopy and Ultrasonography,
Department of Clinical Pathology and Laboratory
Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima,
Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 464 1199
E-mail : n_manabe@hkg.odn.ne.jp