

## ＜研究課題＞ 食道期の嚥下機能に起因する誤嚥性肺炎の病態解明と食道運動機能に焦点をあてた予防医療の開発

代表研究者 九州大学大学院医学研究院 准教授 伊原 栄吉

### 【まとめ】

本研究では、第一に食道運動機能障害のスクリーニング検査法としておにぎり食道透視検査法を開発した。第二に嚥下運動の生理機序として嚥下時の下部食道括約筋の弛緩機序を解明した。第三に食道知覚過敏が低下が誤嚥性肺炎を合併する食道運動機能障害のリスク要因であることを見出した。最後に食道運動機能を模倣する数理モデルを作成した。結論：食道期の嚥下機能に起因する誤嚥性肺炎の予防医療の開発に直結する病態の一端を解明した。

### 1. 研究の目的

1-1 誤嚥性肺炎をもたらす食道運動機能障害のスクリーニング法の開発する。

1-2 食道期の嚥下機能を担う食道運動の生理機序の解明する。

1-3 誤嚥性肺炎をもたらす食道運動機能障害の病態を解明する。

1-4 誤嚥性肺炎をもたらす食道運動機能障害の病態解明のための食道運動機能を模倣する数理モデルを構築する。

### 2. 研究方法と経過

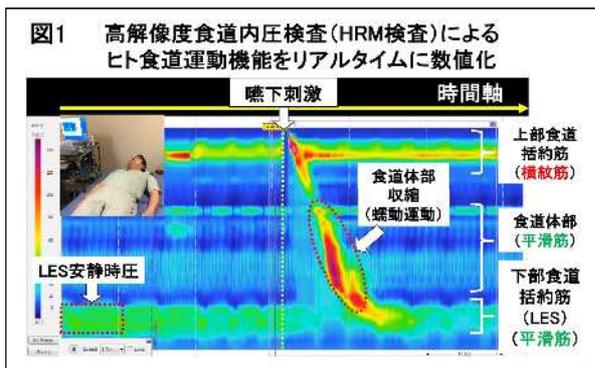
2-1 食道運動機能障害の客観的な診断には、高解像度食道内圧検査 (High resolution manometry; HRM) が必須である (図1)。しかしながら HRM は高価な機器で測定には専門技術を要するため、実際には限られた専門施設でしか施行することができない。そこで日常臨床で食道運動機能障害を拾え上げることができるスクリーニング法の開発が期待されて

いた。我々は、そのスクリーニング検査の候補として食道透視検査に注目した。液体硫酸バリウムを検査メディウムとする従来の食道透視検査は、これまで食道運動機能障害の拾い上げ感度は十分でないと報告されていた。そこで我々は、固形検査メディウムとして、液体硫酸バリウムを付着させたおにぎりに注目した。おにぎりは、過度な力が働くとすぐにバラバラになること、粘稠度があることから、蠕動を中心とした食道運動機能の評価に適していると推測した。本研究では、第一に食道運動機能障害の拾い上げに際し、使用するおにぎり量、咀嚼の数、評価方法などを検討した。次に、食道運動機能障害の拾い上げ診断におけるおにぎり食道透視検査法の有効性について検討した。

2-2 HRM の登場によって、リアルタイムにヒト食道運動機能を評価することが可能となった。食道と胃の接合部に存在する下部食道括約筋 (lower esophageal sphincter; LES) は、筋原性に安静時圧を有して、胃内容物の食道側への逆流、すなわち食道期に由来する誤嚥性肺炎防止している。一方、食事摂取時に食塊が胃側へ運ばれるためには、タイムリーかつ十分に LES が弛緩することが必須であり、嚥下時の LES 弛緩障害もまた誤嚥性肺炎のリスク要因となる。HRM データを用いて、嚥下時の LES 弛緩反応の機序の解明を行った。

2-3 誤嚥性肺炎をもたらす食道運動機能障害の病態を解明するために、食道運動機能障害の中で、誤嚥性肺炎合併群と非合併群の2群に分類して比較検討した。

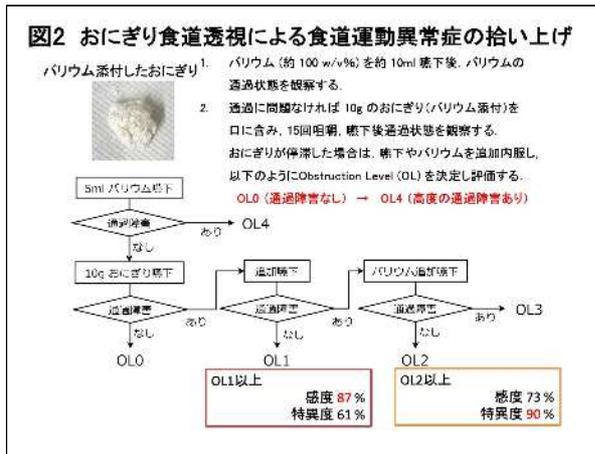
2-4 数理モデルは、現実世界の現象を数式を用いて表現するものであり、近年、生物学分野に応用されているが、ヒト食道運動に適した研究は報告はなされていない。そこで今回我々は、食道運動機能障害の病態解明のための食道運動機能を模倣する数理モデルの構築を目指した。既に我々は、900 症例の HRM 検査データを取得している。また、我々は、ブタ食道を用いた基礎研究にて、食道運動の機序を解明してきた。これらヒト HRM データとブタ基礎研究データに基づいて、HRM を模倣する数理モデルの作成を試みた。



### 3. 研究の成果

#### 3-1 食道運動機能障害のスクリーニング法としてのおにぎり食道透視検査の開発：

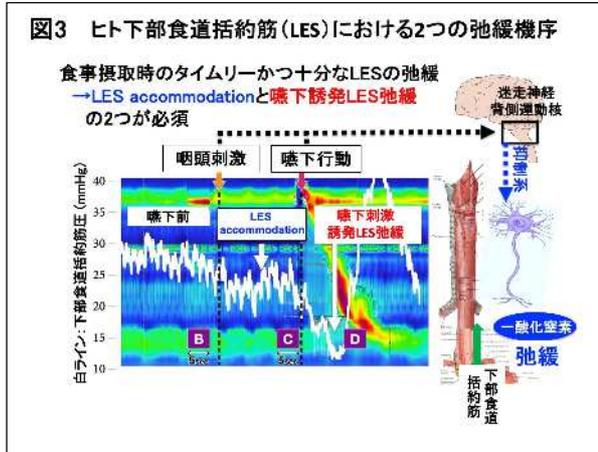
我々はこれまでの臨床経験に基づいて、以下のようなおにぎり食道透視検査の手順を作成した(図2)。(1)液体硫酸バリウム(約 100 w/v%)を 10mL 嚥下後、液体バリウムの食道の通過状態を観察する。(2) 液体バリウムが通過する場合、硫酸バリウムを付着させた 10g のおにぎりを 15 回咀嚼した後、嚥下させ食道の通過状態を観察する。(3) おにぎりの通過障害を認めた場合、追加で空嚥下により惹起させた蠕動の効果を検討する。(4) さらにおにぎりの通過障害を認める場合、5 mL の液体硫酸バリウムの追加で惹起させた蠕動に効果をみる。液体嚥下は空嚥下と比較して、有意に強い蠕動を惹起することが知られている。ここで、食道の通過障害の程度 (Obstruction Level classification: OL0;最も軽度、OL1、OL2、OL3、OL4、OL5;最も重度) と定義して評価した。



対象患者は 102 例 (女性/男性 = 55/47、年齢中央値 61 歳、Eckardt score 中央値 3 点)、シカゴ分類 ver3.0 に基づいて診断した HRM 診断は、食道アカラシア 15 例 (Type I 1 例、Type II 11 例、Type III 3 例)、食道胃接合部通過障害 22 例 (食道アカラシアの類縁疾患としてその前駆状態される)、無蠕動 11 例、遠位食道痙攣 2 例、ジャックハンマー食道 6 例、Ineffective esophageal motility (IEM) 13 例、Fragmented peristalsis 2 例、正常 31 例であった。おにぎり食道透視検査による OL 結果は、OL0/1/2/3/4/5 = 28/19/25/8/4/18 例であった。食道運動機能障害の割合は、OL0 32.1 %、OL1 で 52.6 %、OL2 で 88.0 %、OL3 以上で 100 %であった。食道アカラシアでは OL5、食道胃接合部通過障害では OL2、無蠕動では OL2、IEM では OL2、正常では OL0 が最多であり、ジャックハンマー食道は OL0 と OL1 が 2 例

ずつであった。食道運動機能障害の有無の評価において、OL を用いた判定法は ROC 解析にて AUC = 0.86 と良好な結果であり、cut off を OL1 に設定すると、感度 87.3 %、特異度 61.3 %であった。食道運動機能障害のスクリーニング検査に OL classification を用いたおにぎり食道透視検査が有用であると考えられた。

3-2 嚥下時の LES 弛緩反応の解明：  
嚥下時の LES 弛緩反応の機序として、嚥下行動自体によって惹起される LES 弛緩反応の存在 (嚥下誘発 LES 弛緩反応) は従来から知られていたが、我々は嚥下行動を開始する前にも関わらず、食物塊による咽頭・食道壁に対する刺激



時に既に LES 弛緩反応が惹起されることを見出した(図3)。この反応が嚥下行動自体による LES 弛緩反応の前に生じる準備段階の反応であることから、LES accommodation と命名した。この LES accommodation 反応の生理的意義と病的意義は不明であり、本研究ではそれを明らかにすることを目的とした。我々は、38 名の HRM が正常であった群において、空嚥下 (咽頭に水はいれず嚥下行動をしてもらう) と水嚥下を行って、LES accommodation と嚥下誘発 LES 弛緩反応の 2 つの機序の観点から、LES 弛緩反応の程度を検討した。その結果、咽頭に水刺激を与えない空嚥下では、嚥下誘発 LES 弛緩反応は水嚥下のそれと同等に認めるたが、予想した通り、LES accommodation 反応は水嚥下でのみ認め空嚥下では認めなかった。食塊が胃側へ運搬されるために必要なタイムリーで十分な LES 弛緩反応は、嚥下誘発 LES 弛緩反応のみでは不十分であり、LES accommodation 反応が必要であることを解明した。一方、食道アカラシアの前駆状態とされる食道胃接合部通過障害の病因・病態は不明であったが、われわれは LES accommodation 反応の障害が食道胃接合部通過障害の主要な病態であることを見出した。このように LES accommodation 反応の生理学意義と病的意義をあきらかとした。

3-3 誤嚥性肺炎を合併した食道運動機能障害の臨床的特徴：

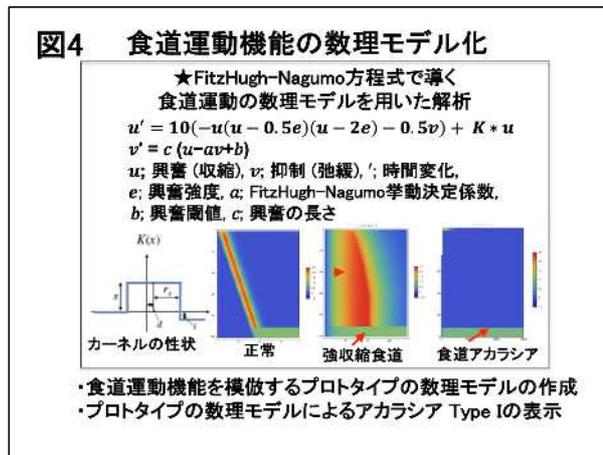
2017年2月から2020年3月まで、当科でシカゴ分類 ver3.0 にて診断した食道運動機能障害の患者の中で食道通過障害が高度であり、対症療法として経口内視鏡的筋層切開術（Per-Oral Endoscopic Myotomy; POEM）を施行した64例を対象とした。誤嚥性肺炎の既往または診断当時胸部CTにて誤嚥性肺炎を認めた患者を誤嚥群（n=32）とし、それ以外を非誤嚥群（n=32）とした。食道運動機能障害の内訳（誤嚥群/非誤嚥群）は、食道アカラシア（27/20）、食道胃接合部通過障害（0/5）、無蠕動（2/3）、ジャックハンマー食道（3/1）、遠位食道痙攣（0/2）、および分類不能（0/1）であった。疾患別では、正常蠕動が残存している食道胃接合部通過障害では、非誤嚥群が高い傾向にあった。その他の疾患別では、両群に有意な差は認めなかった。興味深いことに、非誤嚥群は誤嚥群と比較して、つかえ症状・胸痛などの症状が有意に高いことが明らかとなった。すなわち、食塊が食道につかえているにも関わらず、知覚が低下して症状を訴えなくなった場合に誤嚥性肺炎の合併リスクが増加することが示唆された。

3-4 食道運動機能を模倣する数理モデルの構築：

食道は、口側1/3は横紋筋領域で、筋移行部を経て肛門側2/3は平滑筋領域であり、咽頭食道移行部に上部食道括約筋、食道胃接合部付近に下部食道括約筋が存在する。食道運動機能異常は下部食道括約筋を含む肛門側2/3の平滑筋領域に起因するため、平滑筋領域に着目し、HRMで表現される食道運動機能の数理モデル化を行った。食道体部の蠕動は、2つの数式を組み合わせてモデル化した。1つ目は、食道の局所的動態を表現するための、電気生理現象のモデル化に広く用いられる Fitz-Hugh-Nagumo 方程式で、2つ目は、シグナルの空間的伝播を示すためのカーネルである。また下部食道括約筋は、刺激のない状態では収縮しており嚥下刺激などで弛緩する平滑筋であり、弛緩後に蠕動などの収縮が伝播し再度収縮する。この作用を Fitz-Hugh-Nagumo 方程式のパラメーターを変え、双安定型で表現した。

結果として、口側から肛門側へと収縮が伝播する食道蠕動様収縮と、定常状態では収縮し嚥下により弛緩する下部食道括約筋のモデル化が可能で、食道アカラシアやジャックハンマー食道などの食道運動機能異常に関してもモデル化が可能であった（図4）。今後数理モデルの検証を進めることで、実臨床での食道内圧検査

結果に対し、数理モデルが障害部位推測や治療方針決定に寄与できる可能性がある。



#### 4. 今後の課題

第一に、OL classification を用いたおにぎり食道透視検査によって食道機能障害を疑う患者を拾い上げ、2次検査として専門医療機関にて HRM にて確定診断する戦略が考案される。そのためには、地域を担う医療機関との多施設共同研究にて前向き検討をおこなってさらなるエビデンスを集積し、食道運動機能異常の拾い上げにおけるおにぎり食道透視検査の有用性を明らかとする必要があり現在検討中である。その中で、さらに誤嚥性肺炎を合併しやすい食道運動機能障害をおにぎり食道透視検査にて拾い上げできるように検査お法や評価法の微調整を行っていく予定である。

第二に、本研究にて LES accommodation 反応の生理学的意義と病的意義が明らかとなった。誤嚥性肺炎を最も合併する食道運動機能障害は食道アカラシアである。食道アカラシアにおいても、LES accommodation 反応は障害されており、LES accommodation 反応を標的とした食道運動機能障害の治療開発が望まれる。

第三に、本研究にて食道の知覚鈍麻が、誤嚥性肺炎を合併するリスク因子であることが明らかとなったため、食道知覚を標的として、食道期の嚥下機能に起因する誤嚥性肺炎の予防法を開発できる可能性がある。

最後に、食道運動機能を模倣する数理モデル研究については、誤嚥性肺炎をきたす食道運動機能障害パターンを数理モデルで解析・予測可能か否か今後検討していく必要がある。

#### 5. 研究成果の公表方法

(1) 水流大堯, 和田将史, 池田浩子, 大塚宜寛, 畑佳孝, 田中義将, 荻野治栄, **伊原栄吉**: GERD の診断・病態・治療の最新の知見 全身性強皮

症患者の食道クリアランス機能評価における  
おにぎり食道造影検査法の検討 第 75 回日本  
食道学会学術集会、東京、2021

(2) 和田将史、水流大堯、池田浩子、大塚宜寛、  
畑佳孝、牟田和正、田中義将、荻野治栄、**伊原  
栄吉**：食道運動異常症、裂孔ヘルニアの診断・  
病態・治療 病的意義のある EGJ00 に対する臥  
位/座位 IRP、accommodation measurement の診  
断能の検討 第 75 回日本食道学会学術集会、東  
京、2021

(3) 牟田和正、**伊原栄吉**、池田浩子、和田将史、  
水流大堯、畑佳孝、白曉鵬、田中義将、荻野治  
栄、小川佳宏：Physiological and  
pathological roles of the LES  
accommodation during swallowing 第 75 回日  
本食道学会学術集会、東京、2021

その他、今後、Journal of Gastroenterology、  
Esophagus, Digestion などの国際誌に投稿す  
る予定である。

以上