

令和元年6月25日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19332

研究課題名(和文)内視鏡的食道筋層生検法による好酸球性食道筋炎の疾患概念確立と病態解明

研究課題名(英文)Peroral esophageal muscle biopsy (POEM-b) for Eosinophilic esophageal myositis (EoEM)

研究代表者

佐藤 裕樹 (Sato, Hiroki)

新潟大学・医歯学総合病院・特任助教

研究者番号：50644556

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：内視鏡的食道筋層生検法(POEM-b)を開発し食道運動異常症の患者の食道筋層組織を採取し解析することで食道アカラシアにおいてはType I～Type IIIで病態の違いを認め、Jackhammer esophagusの中に食道筋層に好酸球浸潤を認める好酸球性食道筋炎(EoEM)があった。EoEMは好酸球浸潤を食道上皮よりも食道筋層に多く認める食道運動異常症である。局所の免疫組織学的・遺伝子発現解析では、食道粘膜に好酸球浸潤を認める好酸球性食道炎(EoE)とは病態が異なると考えられた。また、EoEM症例の経過観察中にEoEを発症した症例は認めなかったことから病態の移行もないと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで食道運動異常症は、高解像度内圧検査(high-resolution manometry:HRM)にて機能診断が行われてきたが、我々は内視鏡的食道筋層生検法(POEM-b)の技術開発によって、機能異常に対応する病態診断を可能とし、より包括的な研究が展開できるようになった。今後、病態に対応した最適な治療法の選択・新規治療法の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：We aimed to analyze the relation between high-resolution manometry (HRM) findings and histology of muscularis externa in esophageal motility disorders using POEM-b. Intestinal cells of Cajal were preserved in high numbers in type III achalasia compared to other achalasia types. In some patients with Jackhammer esophagus, eosinophilic infiltration of the esophageal muscle layer was observed, possibly related to the hypercontraction on HRM. Quite different gene expression patterns were reported between EoE and EoEM. Furthermore, among our cases of EoEM, no case transformed to EoE during the follow-up period. Therefore, we support a hypothesis that the pathogenesis of EoEM and EoE are completely different.

研究分野：消化器内科学

キーワード：好酸球性食道筋炎 Jackhammer esophagus Achalasia 内視鏡的筋層切開術 内視鏡的食道筋層生検
EoEM POEM POEM-b

1. 研究開始当初の背景

食道運動障害は胸痛・嚥下困難・嘔吐などを主な症状とする疾患群であり、一次性と、他疾患に起因する二次性（強皮症・好酸球性食道炎など）に大別される。一次性食道運動障害は上部消化管内視鏡検査では粘膜に異常所見を認めずそのため診断に苦慮する。これらは食道内圧検査にて **Achalasia(Type I-III)**・**Jackhammer esophagus**(図 1)などの疾患に分類されるが未だその病因は不明である。治療法も決まったものではなく、他疾患で用いる治療薬剤の使用・バルーン拡張術・筋層切開術などが症例毎に選択されている。

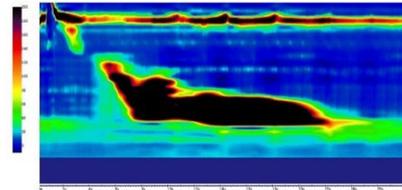


図 1: Jackhammer esophagus

2. 研究の目的

申請者は低侵襲な**内視鏡的食道筋層生検法(POEM-b)**(図 2)を独自開発し、これにより食道粘膜に異常所見を認めない食道運動障害の中に「**好酸球性食道筋炎(EoEM)**」の病態があることを発見した。本研究では **POEM-b** を用い食道 **Achalasia** における機能異常(**Type I~III**)に対応する病態異常について解析する。また、**EoEM** においては「cc ケモカインの一種である Eotaxin と好酸球レセプター-CCR3 の反応を軸とした Th2 アレルギーの食道筋層における発現が本疾患の発症機序である」との作業仮説を免疫組織学的解析、遺伝子発現解析、及び血清 Biomarker の探索で検証し **EoEM** の疾患概念を確立し病態を解明する。



図 2: POEM-b

3. 研究の方法

食道運動障害の症例登録システム構築と内視鏡的食道筋層生検法(POEM-b)による組織採取を行う(計画 1)。続いて、POEM-b で採取した食道粘膜・筋組織に対する組織病理学および免疫組織学的解析を行う(計画 2)。POEM-b で採取した食道粘膜・筋組織に対する Eotaxin-CCR3-Th2 Axis 関連の各種 cytokine・chemokine mRNA 発現の定量 PCR 解析を行う(計画 3)。

4. 研究成果

食道アカラシアにおいて、**Type I** および **Type II** では、カハール細胞(**ICCs**)の有意な減少を認め、**Type I-II** アカラシアは食道筋層における神経細胞・**ICCs** の破壊がその病態であると考えられた。一方で、**Type III** は上記の障害ではなく **NO** などの神経伝達系の障害が主体である可能性が示唆された。また、特に **Type I-II** 食道アカラシアにおいて罹病期間と **ICC** 数は緩やかな負の相関関係を認めたことから変性疾患などの病態が示唆された。

EoEM 症例においては術前に食道内圧検査を施行すると食道体部に強い蠕動波を認め(**Jackhammer esophagus; JE**)、食道筋層の好酸球浸潤との関連が示唆された。続いて、食道上皮に好酸球浸潤を示す好酸球性食道炎(**Eosinophilic esophagitis; EoE**)・**EoEM** 両疾患の組織検体で Eotaxin-3、CCR3、desmoglein-1 などを解析対象とした免疫組織学的解析を行っている。EoE の食道粘膜検体では Eotaxin-3 陽性上皮細胞が増加・desmoglein-1 の上皮細胞膜染色性は低下・CCR3 陽性細胞の上皮内浸潤を認めたが、**EoEM** 食道粘膜検体においては同様の変化は観察されなかった。一方、**EoEM** 食道筋層検体では Eotaxin-3-CCR3 axis の活性化をみとめた。以上より、Eotaxin-3-CCR3 axis の制御異常が **EoEM** と **EoE** では異なると考えられた。引き続き、局所での Th2-Allergy 反応を観察するため **EoE**・**EoEM** 両疾患の食道組織検体から RNA を抽出し RT-PCR 解析を行った。Th2-cytokine である IL-5,IL-13 は **EoE** の食道粘膜で発現増加を認めたが、**EoEM** の食道粘膜・筋層では発現増加は認めなかった。**EoEM** 症例では血清 IgE が高値であり、全身性ステロイドが症状改善に有効である症例があることから、好酸球の食道筋層浸潤の原因として **EoE** 同様 Th2-Allergy の関与が示唆された。しかしながら、患者血中好酸球数や **IgE** 値が疾患活動性を反映しないこと、また、本研究の結果から、**EoEM** が **Th2-Allergy** 疾患であるという結論は見いだせず、現在のところ食道運動異常症という疾患群の中に食道筋層に好酸球浸潤を認める疾患(**EoEM** 型 **JE**)があ

るという疾患概念像を思い描いている。一方で、**EoEM** 症例は食道筋層優位ではあるものの、稀に食道粘膜にも好酸球浸潤をきたすことから病理組織学的に **EoE** との鑑別が重要になることがある。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1. Sato H, Terai S. Eosinophilic Esophageal Myositis (EoEM) Causes Jackhammer Esophagus, Rarely Posing a Problem in the Differential Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2018; **113**(8): 1263-1264 (査読あり)
2. Sato H, Takahashi K, Nakajima N, Hasegawa G, Mizuno K, Hashimoto S, Ikarashi S, Hayashi K, Honda Y, Yokoyama J, Sato Y, Terai S. Full-layer mucosal histology in achalasia: Histological epithelial wave is characteristic in "pinstripe pattern"-positive achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30(1) (査読あり)
3. Sato H, Takahashi K, Mizuno KI, Hashimoto S, Yokoyama J, Terai S. A clinical study of peroral endoscopic myotomy reveals that impaired lower esophageal sphincter relaxation in achalasia is not only defined by high-resolution manometry. *PLoS One* 2018; 13(4): e0195423 (査読あり)
4. Sato H, Takahashi K, Mizuno KI, Hashimoto S, Yokoyama J, Hasegawa G, Terai S. Esophageal motility disorders: new perspectives from high-resolution manometry and histopathology. *J Gastroenterol* 2018; 53(4): 484-493 (査読あり)
5. Sato H, Nakajima N, Takahashi K, Hasegawa G, Mizuno KI, Hashimoto S, Ikarashi S, Hayashi K, Honda Y, Yokoyama J, Sato Y, Terai S. Proposed criteria to differentiate heterogeneous eosinophilic gastrointestinal disorders of the esophagus, including eosinophilic esophageal myositis. *World J Gastroenterol* 2017; 23(13): 2414-2423 (査読あり)
6. Nakajima N, Sato H, Takahashi K, Hasegawa G, Mizuno K, Hashimoto S, Sato Y, Terai S. Muscle layer histopathology and manometry pattern of primary esophageal motility disorders including achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29(3) (査読あり)

〔学会発表〕(計 5 件)

1. 佐藤 裕樹、高橋 一也、寺井 崇二. 経口内視鏡的食道筋層生検術による食道運動異常症の新知見. 第 60 回 日本消化器病学会大会. ワークショップ 28 内視鏡診断と治療の新潮流 粘膜から筋層の時代へ. 神戸、2018 年 11 月 第 96 回 日本消化器内視鏡学会総会
2. **Hiroki Sato, Kazuya Takahashi, Go Hasegawa MD, Ken-ichi Mizuno, Satoru Hashimoto, Junji Yokoyama, Shuji Terai, ESOPHAGEAL MOTILITY DISORDERS: NEW PERSPECTIVES FROM TRANSLUMINAL HISTOPATHOLOGY. DDW 2018, Washington, DC, June 2, 2018 (口演)**
3. 高橋一也、佐藤裕樹、寺井崇二. **Spastic esophageal disorders** に対する **per-oral endoscopic myotomy** の治療成績. 第 104 回日本消化器病学会総会. ワークショップ 2. 東京、2018 年 4 月

4. **Nao Nakajima, Hiroki Sato, Kazuya Takahashi, Go Hasegawa, Ken-ichi Mizuno, Satoru Hashimoto, Yuichi, Sato, Shuji Terai, Spectrum of histopathologic patterns among achalasia subtypes. UEG week, Barcelona 2017 (口演)**
5. 中島 尚、佐藤 裕樹、寺井 崇二. 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- 第 58 回 日本消化器病学会大会. ワークショップ 6. 神戸、2016 年

〔図書〕(計 2 件)

1. 中島 尚、佐藤 裕樹、高橋 一也 ほか. 食道アカラシアに対する経口内視鏡的食道筋層生検 (POEM-b) 消化器内視鏡 29 巻 10 号 (2017 年) 東京医学社
2. 佐藤 裕樹、高橋 一也、中島 尚 ほか. Submucosal endoscopy による筋層生検 経口内視鏡的食道筋層生検術 (POEM-b) による新しい知見 消化器内視鏡 29 巻 2 号 (2017 年) 東京医学社