

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09291

研究課題名(和文) 食道運動機能障害に対する内視鏡的筋層切開術(POEM)の確立と普及

研究課題名(英文) establishment of POEM for esophageal motility disorders

研究代表者

井上 晴洋(Haruhiko, Inoue)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：90280966

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：食道アカラシアの根治的治療法は、外科治療が主体であった。2008年にわれわれが世界に先駆け従来の外科手術を消化器内視鏡手術として行う方法を発表した。それがPOEMである。成功率は97%以上、先進医療から始まり、現在では保険収載された。POEM治療ガイドラインも発表(Inoue H et al. Dig Endosc 2018; 30: 563-79)。また本邦での3000例以上の全国集計も米国の主要雑誌に報告。このPOEMがきっかけとなり、従来、外科手術として行われていたものが内視鏡手術へと変わりつつある。現在、世界的にもPOEMが食道アカラシアおよび関連疾患に対する標準術式と変わりつつある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道アカラシアに対するPOEM手術(経口内視鏡的筋層切開術)は、2008年にわれわれが世界に先駆けて発表した。それ以来、当院だけでも2100例以上、全国でも3000例以上の患者さんにPOEM手術が施行された。保険収載もされ、また治療ガイドラインも発表されている。現在は、国際的にも食道アカラシアに対する標準術式となってきた。これまで外科手術しかなかったアカラシアに対する根治療法を、低侵襲の内視鏡治療としておこなえるようになったことは、患者への朗報であると思われる。

研究成果の概要(英文)：Standard treatment for esophageal achalasia was used to be laparoscopic surgery. We developed a novel minimally invasive endoscopic treatment for esophageal achalasia in 2008. It is namely POEM (Per-oral endoscopic myotomy). Success rate of POEM exceeds 97% and treatment guideline was also published (Inoue H et al. Dig Endosc 2018; 30: 563-79). Data of more than 3000 POEM cases which were collected whole Japan was also published to GIE. POEM has been accepted worldwide and now it becomes a standard first-line treatment for esophageal achalasia.

研究分野：消化器内視鏡診断学・治療、食道・胃外科学

キーワード：アカラシア POEM(経口内視鏡的筋層切開術) びまん性食道攣縮 Nutcracker食道 食道運動機能障害 先天性食道狭窄

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2008年9月に世界第一例となる経口内視鏡的筋層切開術 (POEM) を施行した。その後、順調に症例は増え、国内はもとより世界的にも広まりつつある。とくに国内では、先進医療から保険収載までお認めいただいたことは、この治療法に対する高いご評価の賜物である。そのようにわれわれの施設だけで1000件以上のPOEM、全国で2000件に近いPOEMが行われている。POEMを導入した施設においては、これまでバルーン拡張や外科手術を施行していた症例はすべて、POEMで治療されることとなった。そこでPOEMにおける治療ガイドラインの作成が望まれた。また、従来のバルーン拡張は手技は一律であり、また外科手術においても筋層切開の長さは一定であった。ところがPOEMにおいては、筋層切開の長さを自由に設定できることから、その切開長を含めた治療アルゴリズムなどの作成が必要となった。

### 2. 研究の目的

POEMを安全に普及させるための診療ガイドラインの作成が急務である。実際にPOEMは、従来行ってきたバルーン拡張術や外科手術のすべての症例において、適応される。とくにPOEM施行にあたって、筋層切開の長さを自由に設定することができる。そこで、筋層切開の部位(長さ)に応じた実用性の高い分類の作成が望まれる。内圧によるシカゴ分類に準拠して筋層切開部を記載すると、表1のようになり、複雑である。

### 3. 研究の方法

POEM診療ガイドラインについては、「POEMをおこなうにあたっての施行条件」から始まり、「POEMの治療成績」まで、CQで9項目、細項目で22項目について、提言をまとめる。また、筋層切開の部位から分類を作成して検討する。新分類はGrimes KL, Inoue H. Thorac Surg Clin 20;26:147-62に記載されたものをベースに作成する。

### 4. 研究成果

新分類はGrimes KL, Inoue H. Thorac Surg Clin 20;26:147-62に素案として記載されたものをベースに、改訂して作成された(表2)。Category Iは「LESのみを切開すれば良い疾患」、Category IIは「LESと食道体部の切開を必要とする疾患」、そしてCategory IIIは「食道体部のみ切開して、LESを温存する疾患」である。Category Iには、Chicago分類type I, II, outlet obstructionが入り、Category IIにはChicago分類type IIIが入る。Category IIIには、Jack-Hammer食道やDiffuse esophageal spasmが入る。このように筋層切開の部位別に作成された分類は単純かつ食道疾患の病態をシンプルにあらわしているとも考えられた。この分類をもちいたコンセンサス会議を2020年に多施設共同でおこなう予定であり、提言としてまとめているところである。

また、新分類と重ねて、POEMの診療ガイドラインの作成は、保険診療となったPOEMの正しい普及のためにきわめて重要と考えられ、本研究の開始直後から着手された。研究期間中の2018年度内において完成し、出版された。出版は日本語、英語の両方である。「日本消化器内視鏡学会編集、POEM診療ガイドライン」と、Clinical practice guidelines for peroral endoscopic myotomy. Inoue H, Shiwaku H, Iwakiri K et al. Dig Endosc 2018; 30: 563-79. として報告された。また本邦での3000例以上の全国集計も米国の主要雑誌に報告した(Shiwaku H et al. GIE2019)。

なお、本研究のなかで、POEMの弱点として特に海外で、POEM後GERDが指摘されてきた。これまでに経験した2000例以上のPOEMのなかで、24時間Impedance-pH monitoring (pH study) の異常を示すものは約50%であった。そのほとんどが軽症であり、酸抑制剤(PPIなど)の薬を必要とするものは15%であり、逆流防止手術を要するものはわずかに0.15%であった。このようにわが国ではPOEM後のGERDは決して大問題にはなっていない。その理由は、日本の場合、Double scope法を必ず実施して、胃側筋層切開の範囲をコントロール(2cm以内に)しているためである。一方、そのような細かな配慮を行わない欧米では、“POEM後のGERD”が大きな問題点として取り上げられていた。

そこでそれを解決する方法として、開発した術式がPOEM+F(Fundoplication)法である。食道前壁で粘膜下トンネルを作成して、POEMを施行する。POEM終了後に粘膜下層トンネルの末端から腹腔内に内視鏡を直接に進める。腹腔内に到達した内視鏡で、穹窿部前壁と粘膜下層トンネル内の横隔膜脚で縫縮をおこなう。外科手術でおこなうDor法を内視鏡でおこなうものである。これまで26症例におこない、術後のpH studyで改善をみとめている。図1Aはダブルスコープで縫合を行っている模式図であり、その実際の内視鏡画像が図2の、 にしめされた。このように胃体上部の前壁を縫いよせることで、図1Bおよび図2の にしめされたように、噴門の趨壁形成が可能である。

このように腹腔鏡手術としておこなわれていたHeller-Dor法を、経口内視鏡のPure NOTESとして再現できるようになっている。外科手術から、腹腔鏡手術に移行したときから、さらに現在はNOTESとして、本治療が可能となってきており、患者さんに超・低侵襲での治療を提供できるようになってきている。本術式は雑誌のEndoscopy (Inoue H et al. Endoscopy 2019)として報告され、同雑誌の2019年のMost innovative paper awardを受賞した。

表1 . 内圧によるシカゴ分類に準拠した分類。

食道流出路狭窄

- ・ Type I (古典的アカラシア) : LES
- ・ Type II (食道体部の圧が均一に上昇する古典的アカラシア) : LES
- ・ Type III (食道体部に痙攣性の異常収縮を伴うアカラシア) :  
LES + esophageal body
- ・ EGJOO (食道流出路の狭窄) : LES

蠕動の障害

- ・ びまん性食道攣縮: 食道体部 (LES 温存)
- ・ Jackhammer 食道 (過剰収縮) : 食道体部 (LES 温存)
- ・ 蠕動の欠落: 運動改善薬 LES?

表2 . 筋層切開の長さによる分類

Category 1: 標準切開 (LES)  
(Chicago type I, II)

Category 2: Extended myotomy (Body + LES)  
Chicago III

Category 3: LES-preserving myotomy (Body)  
びまん性食道攣縮,  
Jack-Hammer 食道

図1 A

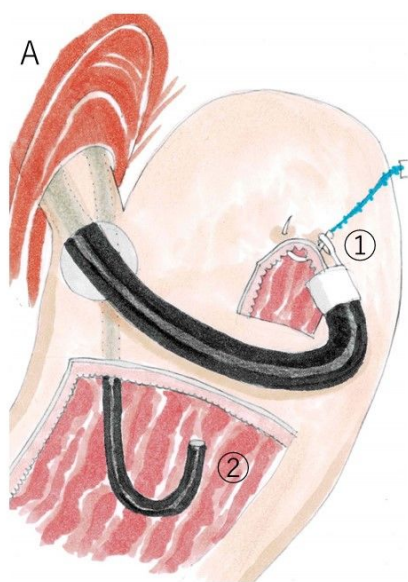
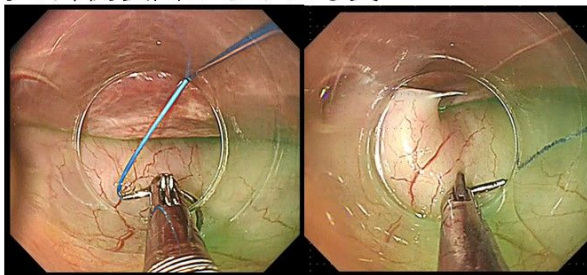
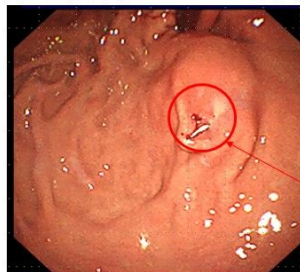


図2

① 胃の外側表面からみた写真



② 胃の内側からみた写真



針の先端

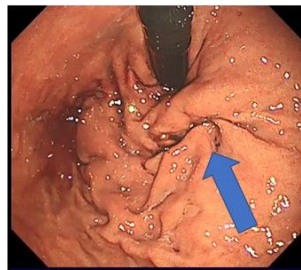
図1B

B



図2

噴門形成後



POEMを行い、一度解放された噴門部が、作成したヒダによって、再び、ゆるく覆われている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Bechara Robert, Woo Matthew, Hookey Lawrence, Chung Wiley, Grimes Kevin, Ikeda Haruo, Onimaru Manabu, Sumi Kazuya, Nakamura Jun, Hata Yoshitaka, Maruyama Shota, Gomi Kuniyo, Shimamura Yuto, Inoue Haruhiro	4. 巻 31
2. 論文標題 Peroral endoscopic myotomy (POEM) for complex achalasia and the POEM difficulty score	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestive Endoscopy	6. 最初と最後の頁 148 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13294	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiwaku Hironari, Yamashita Kanefumi, Ohmiya Toshihiro, Nimura Satoshi, Shiwaku Yoshiyuki, Inoue Haruhiro, Hasegawa Suguru	4. 巻 13
2. 論文標題 New endoscopic finding of esophageal achalasia with ST Hood short type: Corona appearance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e199955 ~ e199955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0199955	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Haruhiro, Shiwaku Hironari, Iwakiri Katsuhiko, Onimaru Manabu, Kobayashi Yasutoshi, Minami Hitomi, Sato Hiroki, Kitano Seigo, Iwakiri Ryuichi, Omura Nobuo, Murakami Kazunari, Fukami Norio, Fujimoto Kazuma, Tajiri Hisao	4. 巻 30
2. 論文標題 Clinical practice guidelines for peroral endoscopic myotomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Digestive Endoscopy	6. 最初と最後の頁 563 ~ 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13239	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saowanee Ngamruengphong, Inoue Haruhiro, et.al	4. 巻 87
2. 論文標題 Retraction notice to “Long-term outcomes of per-oral endoscopic myotomy in patients with achalasia with a minimum follow-up of 2 years: an international multicenter study”	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gastrointestinal Endoscopy	6. 最初と最後の頁 1164 ~ 1164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gie.2018.02.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seewald Stefan, Ang Tiing, Patak Michael, Yu Kim Teng Karl, Inoue Haruhiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Dynamic lumen obstructing angulation in advanced sigmoid-type achalasia successfully treated by additional proximal curve myotomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endoscopy	6. 最初と最後の頁 E117 ~ E118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0044-101017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Jun, Hikichi Takuto, Inoue Haruhiro, Watanabe Ko, Kikuchi Hitomi, Takagi Tadayuki, Suzuki Rei, Sugimoto Mitsuru, Konno Naoki, Waragai Yuichi, Asama Hiroyuki, Takasumi Mika, Sato Yuki, Irie Hiroki, Obara Katsutoshi, Ohira Hiromasa	4. 巻 11
2. 論文標題 Per-oral endoscopic myotomy for esophageal achalasia in a case of Allgrove syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 273 ~ 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-018-0819-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ramchandani Mohan, Nageshwar Reddy D, Nabi Zaheer, Chavan Radhika, Bapaye Amol, Bhatia Shobna, Mehta Nilay, Dhawan Pankaj, Chaudhary Adarsh, Ghoshal Uday C, Philip Mathew, Neuhaus Horst, Deviere Jacques, Inoue Haruhiro	4. 巻 33
2. 論文標題 Management of achalasia cardia: Expert consensus statements	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1436 ~ 1444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14097	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tuason J, Inoue H	4. 巻 52
2. 論文標題 Current status of achalasia management: a review on diagnosis and treatment	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 401-406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1314-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 井上晴洋
2. 発表標題 食道良性疾患に対する最新の内視鏡診断と治療
3. 学会等名 第95回日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上晴洋
2. 発表標題 アカラシアに対するPOEMの更なる展開 1500例の成績とPOEM + F（逆流防止付加）の開発
3. 学会等名 第72回日本食道学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上晴洋
2. 発表標題 難治性GERDに対する新しい内視鏡診断（EPSIS）と内視鏡治療（ARMS）
3. 学会等名 第72回日本食道学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上晴洋
2. 発表標題 Intraluminal endoscopic surgery for esophageal benign disease: POEM for achalasia, POET for submucosal tumor, ARMS for PPI resistant GERD
3. 学会等名 第31回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池淵雄一郎、井上晴洋
2. 発表標題 食道アカラシアPOEM後の難治性逆流性食道炎に対してARMSでコントロールできた2症例
3. 学会等名 第71回日本食道学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上晴洋
2. 発表標題 食道疾患内視鏡治療－POEM、ARMS-
3. 学会等名 第30回日本内視鏡外科学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上晴洋
2. 発表標題 内視鏡診断と治療
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 井上晴洋	4. 発行年 2017年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 消化器内視鏡	



1. 著者名 井上晴洋	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 6
3. 書名 臨床外科	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----