

高齢者の嚥下機能に影響を及ぼす臨床学的因子の探索： 食道運動機能の観点から

九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科
診療講師 伊原 栄吉

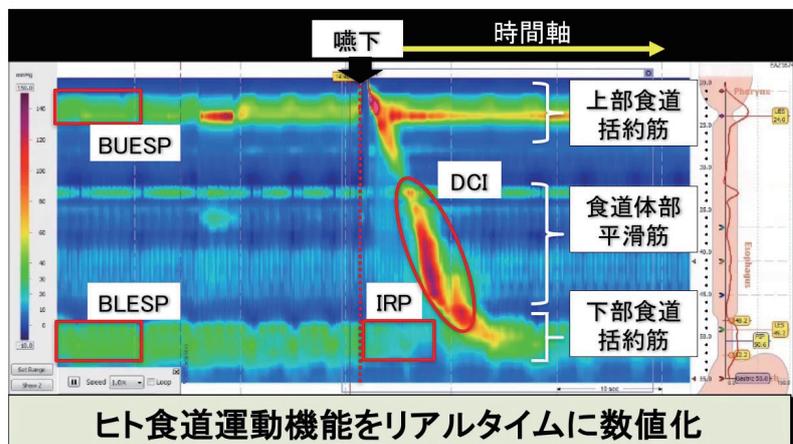
(共同研究者)

| | | |
|---------------------|------|-------|
| 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科 | 教授 | 小川 佳宏 |
| 九州大学病院 肝臓膵臓胆道内科 | 助教 | 荻野 治栄 |
| 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科 | 特任講師 | 知念 孝敏 |

はじめに

我が国において肺炎の罹患率、死亡率は近年増加の一途を辿っており、死因と第3位である（厚生労働省H28年度人口動態統計月報年計）。特に超高齢化社会においては、高齢者における誤嚥性肺炎の発症予防は社会的に重要な課題である。嚥下機能において、食道運動機能は第3期の嚥下運動として重要な役割を果たす。高齢者の嚥下機能障害の病態解明が急務ではあるが、従来食道運動機能の詳細な検討が困難であったため、加齢が食道運動機能に及ぼす影響は解明されていなかった。最近、食道運動機能をリアルタイムに可視化する「高解像度食道内圧検査 (High-resolution manometry; HRM)」が開発され研究を行う環境が整った(図1)。HRMは、カテーテルに直接固体圧センサーを1cm間隔で36個取り付けて、食道内圧を測定する方法で、transducer法と呼ばれている。圧の表示方法を、line traceにて表示する以外に、圧をcolor plotで表示し、食道運動を具体的なイメージとして表現することが可能となった(図1)。その結果、HRMによって上部食道括約筋から下部食道括約筋まで連続的に詳細に解析できるようになった⁽¹⁾。食道の近位側1/3は横紋筋、遠位側2/3は平滑筋から構成される。近位側の横紋筋は、嚥下機能に重要な上部食道括約筋(Upper esophageal sphincter; UES)を構成する。遠位側の平滑筋はその収縮性の違いから、蠕動を担う食道体部とUESと同様に安静時圧を有する特殊化

図1 高解像度食道内圧検査の開発による
食道運動異常症の診療の飛躍的發展



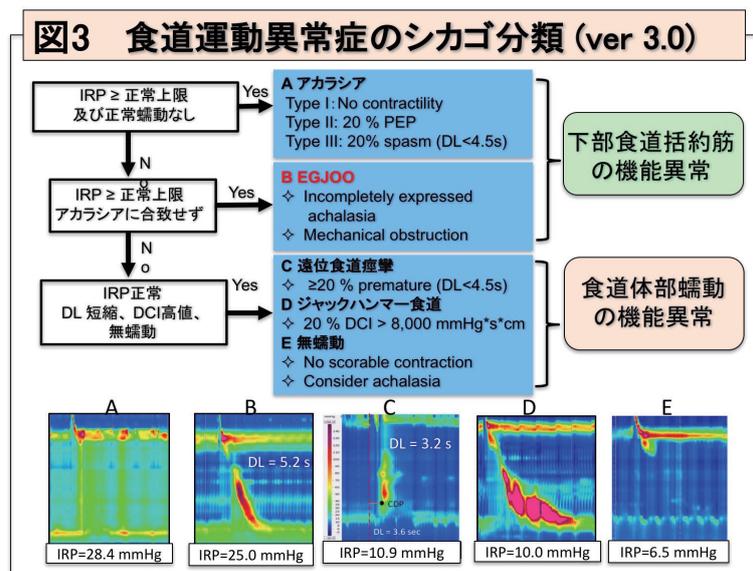
した下部食道括約筋 (Lower esophageal sphincter;LES) に分類される。正常な食道運動は、この上下の食道括約筋機能及び食道体部蠕動機能が緻密に制御されることで維持されている。これらの食道運動機能は、HRMで測定できる各パラメーター (Basal UES pressure、Distal contractile integral、Integrated relaxation pressure、Basal LES pressure) によって評価可能である (図2)。

| 図2 高解像度食道内圧検査で食道運動機能の評価に用いた各種パラメーター | |
|---|---|
| 上部食道括約筋平均圧 (Basal UES pressure) (mmHg) | 嚥下運動を行う前の安静時上部食道括約筋の10秒間の範囲での平均圧 食道咽頭逆流防止機能の指標の1つ |
| 積算遠位収縮 (Distal contractile integral; DCI) (mmHg*s*cm) | TZと下部食道括約筋の近位部の範囲で、20mmHg以上の収縮波の収縮強度×持続時間×長さ 食道体部収縮性の指標の1つ |
| 下部食道括約筋平均圧 (Basal LES pressure) (mmHg) | 嚥下運動を行う前の安静時下部食道括約筋の10秒間の範囲での平均圧 胃食道逆流防止機能の指標の1つ |
| 積算弛緩圧 (Integrated relaxation pressure; IRP)(mmHg) | 嚥下性上部食道括約筋弛緩後10秒間の範囲で、4秒間の下部食道括約筋の積算平均圧 下部食道括約筋弛緩機能を示す指標 |

食道運動機能の破綻は、スムーズな嚥下運動による食事摂取を不可能にすることに加えて胃食道逆流症及び咽喉頭逆流症を引き起こすことで、高齢者における誤嚥性肺炎発症のリスクとなっていることが想定される。食道運動機能を考慮した場合、誤嚥性肺炎発症に関与する要因として、(1)上部食道括約筋嚥下機能の低下 (2)胃食道逆流のリスクとなる下部食道括約筋機能低下 (3)逆流内容物のクリアランス機能低下を来す食道体部蠕動機能の低下が考えられるが、これまでに加齢がこれらの食道運動機能に及ぼす影響を詳細に検討した研究はない。また最近、さまざまな分野にて性差を考慮した医療を研究する性差医学が注目されているが、加齢と共に性差が食道運動機能影響を及ぼすか否かの検討もなされていない。そこで、本研究の目的は、HRMの検査結果に基いた各種パラメーターを用いて、加齢と性差が食道運動機能に及ぼす影響を明らかにすることであった。

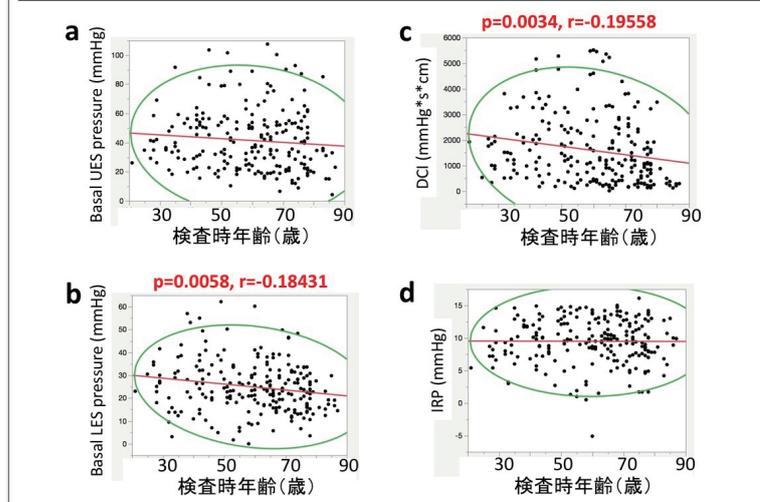
結果

本研究では、2013年4月から2019年9月まで当院でHRM検査を施行した471名について後方視的にHRM所見と診療情報を調査した。食道運動異常症の診断は、世界的な基準であるシカゴ分類 ver3.0を用いた (図3)。シカゴ分類では、5つの主要な食道運動異常症 (アカラシア、



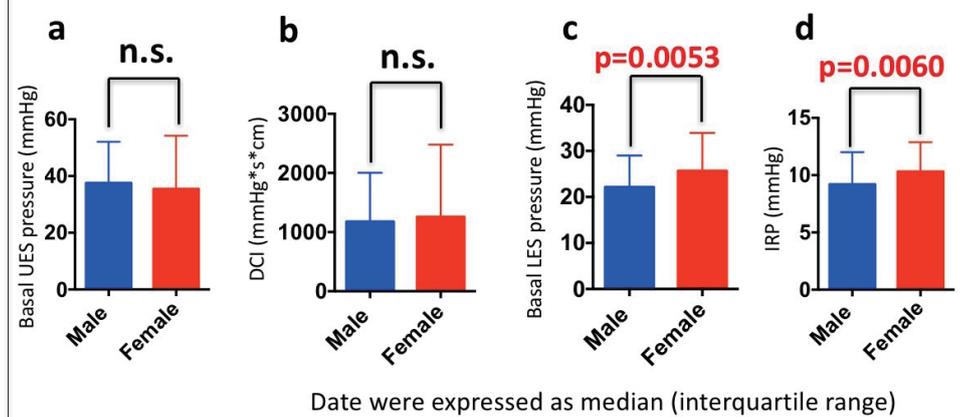
EGJOO、遠位食道痙攣、ジャックハンマー食道及び無蠕動)が定義されている⁽²⁾。471名を調査した結果、アカラシア 60例、EGJOO 94例、遠位食道痙攣 8例、ジャックハンマー食道 15例、及び無蠕動 71例、そして主要な食道運動異常症を除いたそれ以外は 223例であった。本研究では、223例を正常群として、加齢と性差が食道運動機能に及ぼす影響についてBasal UES pressure、DCI、Basal LES pressure及びIRPを用いて検討を行った。年齢の中央値 63歳(範囲27-86)、男女の内訳はそれぞれ119名、103名であった。加齢は横紋筋領域のBasal UES pressureと相関を認めなかったが、平滑筋領域のBasal LES pressure ($p=0.0058$, $r=-0.18431$)とDCI ($p=0.0034$, $r=-0.19558$)とに負の相関を認めた(図4)。

図4 食道運動機能に及ぼす加齢の影響の検討



また、加齢とIRPには相関を認めなかった。一方、性差に注目した解析では、女性は男性と比較して平滑筋領域のbasal LES pressure ($p=0.0053$)及びIRP ($p=0.0060$)が有意に高値であった(図5)。横紋筋領域のbasal UES pressureには有意な差は認めなかった。さらに、DCIにも有意な差は認められなかった。次に、性別を分けて加齢が食道運動機能に及ぼす影響についてサブ解析を行った。その結果、女性では、加齢とbasal LES pressureとの間に有意な負の相関を認め ($p=0.0102$, $r=-0.25095$)、DCIとは負の相関を認める傾向にあった ($p=0.0559$, $r=-0.18805$) (図6)。一方、加齢とBasal UES pressure及びIRPと

図5 食道運動機能に及ぼす性差の影響の検討



また、加齢とIRPには相関を認めなかった。一方、性差に注目した解析では、女性は男性と比較して平滑筋領域のbasal LES pressure ($p=0.0053$)及びIRP ($p=0.0060$)が有意に高値であった(図5)。横紋筋領域のbasal UES pressureには有意な差は認めなかった。さらに、DCIにも有意な差は認められなかった。次に、性別を分けて加齢が食道運動機能に及ぼす影響についてサブ解析を行った。その結果、女性では、加齢とbasal LES pressureとの間に有意な負の相関を認め ($p=0.0102$, $r=-0.25095$)、DCIとは負の相関を認める傾向にあった ($p=0.0559$, $r=-0.18805$) (図6)。一方、加齢とBasal UES pressure及びIRPと

図6 食道運動機能に年齢が及ぼす影響の検討
(性差別検討)

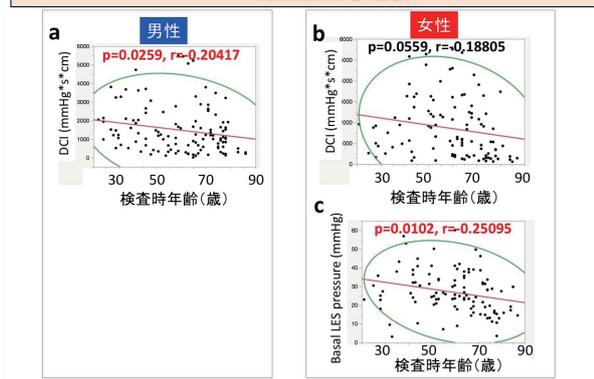
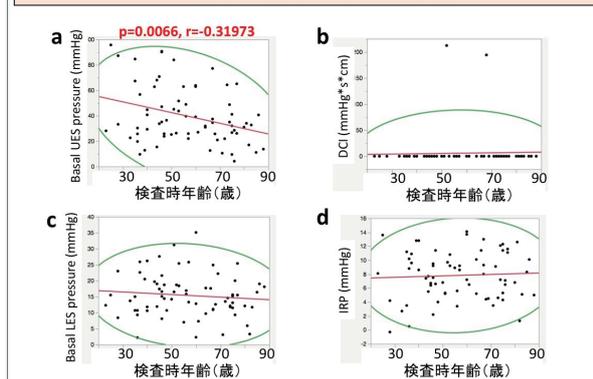


図7 食道運動機能に年齢が及ぼす影響の検討
(無蠕動群における検討)



は相関を認めなかった。一方、男性では、年齢とDCIに有意な相関を認めたが ($p=0.0259$, $r=-0.20417$) (図6)、その他のBasal UES pressure、Basal LES pressure及びIRPとは有意な相関は認めなかった。最後に、これまでの正常群を用いた解析では、年齢と嚥下機能に直接的に関連するBasal UES pressureとに相関が認められなかったため、食道運動異常症の群を含めて追加解析を行った。その結果、興味深いことに無蠕動 ($n=71$) では、年齢とBasal UES pressureとに有意な負の相関を認めることが明らかとなった (図7) ($p=0.0066$, $r=-0.31973$)。

考 察

高解像度食道内圧検査所見を用いたシカゴ分類ver3.0に基づいて、5つの主要な食道運動異常症 (アカラシア、EGJOO、遠位食道痙攣、ジャックハンマー食道及び無蠕動) が定義されている。これらの主要な食道運動異常症は正常の食道運動機能から明らかに逸脱する異常な病態であり、嚥下困難及び誤嚥性肺炎のリスクになることは自明の事実である。したがって本研究では、研究代表者らがこれまでHRM検査を施行した472例の中から主要な食道運動異常症を認めなかった例を正常群として、年齢が食道運動に及ぼす影響を検討した。本研究結果より、年齢は横紋筋領域であるUESの機能に影響しないことが明らかとなった。しかしその一方で、平滑筋領域に関しては食道体部収縮性とLESの収縮性は年齢と共に低下することが明らかとなった。以上より、年齢によって、胃食道逆流防止機能の低下及び食道体部クリアランスの低下を来す可能性が示唆され、年齢が胃食道逆流症のリスク要因となることが示唆される。UES機能は年齢の影響を受けていないようではあったが、胃食道逆流症のリスクが上昇すれば、咽喉頭逆流症のリスクも上昇すると想定される。

本研究のもう一つの興味深い結果は、性差が食道運動機能に及ぼす影響が明らかになったことである。横紋筋領域のUESと平滑筋領域の食道体部収縮性に性差は認めなかったが、平滑筋領域のLES機能に関しては、女性はBasal LES pressureとIRPの値が男性と比較して有意に高値であった。これらの所見は、女性は男性よりもLESの収縮性が高めに設定され

ていることを示す。IRPは胃内圧を基準として測定される値である。女性は男性と比較して低緊張の胃を呈することが多いことが、女性が男性と比較してIRPが有意に高値になった理由の1つと推測される。これは女性より男性に逆流性食道炎が多い理由の1つである可能性が考えられる。

一方、性差別に食道運動機能に年齢が及ぼす影響を検討した結果も興味深い。全体解析結果と一致して、男女とも年齢と共に食道体部収縮性が有意に低下することが明らかとなった。前述のように女性は男性と比較してLESの収縮性が高値であるが、このLESの収縮性は年齢と共に有意に低下していくことが明らかとなった。LESの収縮性は、年齢が進むにつれて、性差がなくなる傾向にあり、高齢女性が男性同様に逆流性食道炎の罹患率が上昇する現象に合致する所見である。最後に、正常群の検討では、年齢は直接嚥下機能を担うUESの収縮性に影響を及ぼさないようであった。そこで、食道運動異常症も含めて検討したところ、興味深いことに、無蠕動において、UESの収縮性が年齢と共に有意に低下することが明らかとなった。元来、無蠕動は胃食道逆流症のリスク要因である。年齢と共にUES機能が低下するようであれば、誤嚥性肺炎の重要なリスク要因の1つであると考えられた。以上、本研究では年齢と性差が食道運動機能に及ぼす影響が明らかとなった。今後、食道運動機能に影響を与える年齢と性差以外の臨床学的因子の検討や誤嚥性肺炎を起こした患者の食道運動機能を直接検討するなど、さらなる検討が必要である。

要 約

超高齢化社会においては、高齢者における誤嚥性肺炎の発症予防は社会的に重要な課題である。嚥下機能において、食道運動機能は第3期の嚥下運動として重要な役割を果たすが、年齢が食道運動機能に及ぼす影響は解明されていない。また、性差が食道運動機能に及ぼす影響も解明されていない。本研究では、食道運動機能をリアルタイムに可視化する「高解像度食道内圧検査 (High-resolution manometry; HRM)」の各種パラメーター (Basal UES pressure、Distal contractile integral、Integrated relaxation pressure、Basal LES pressure) を用いて、年齢と性差が食道運動機能に及ぼす影響を明らかにすることであった。本研究では、2013年4月から2019年9月まで当院でHRM検査を施行した471名について後方視的にHRM所見と診療情報を調査した。471名を調査した結果、アカラシア 60例、EGJOO 94例、遠位食道痙攣 8例、ジャックハンマー食道 15例、及び無蠕動 71例、そして主要な食道運動異常症を除いたそれ以外の正常群 223例であった。正常群の年齢の中央値 63歳 (範囲27-86)、男女の内訳はそれぞれ119名、103名であった。年齢は横紋筋領域のBasal UES pressureと相関を認めなかったが、平滑筋領域のBasal LES pressure ($p=0.0058$, $r=-0.18431$) とDCI ($p=0.0034$, $r=-0.19558$) とに負の相関を認めた。一方、性差に注目した解析では、女性は男性と比較して平滑筋領域のbasal LES pressure ($p=0.0053$) 及びIRP ($p=0.0060$) が有意に高値であった。さらに男性では、年齢とDCIに

有意な相関を認め ($p=0.0259$, $r=-0.20417$)、女性では、加齢と basal LES pressure との間に有意な負の相関を認めた。最後に、無蠕動 ($n=71$) では、加齢と Basal UES pressure とに有意な負の相関を認めることが明らかとなった ($p=0.0066$, $r=-0.31973$)。結論として、本研究では加齢と性差が食道運動機能に及ぼす影響が明らかとなった。今後、食道運動機能に影響を与える加齢と性差以外の臨床学的因子の検討や誤嚥性肺炎を起こした患者の食道運動機能を直接検討するなど、さらなる検討が必要である。

文 献

1. Gyawali CP: High resolution manometry: The ray clouse legacy. *Neurogastroenterol Motil* 24 Suppl 1:2-4, 2012.
2. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al., The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 27:160-174, 2015.