

胃食道逆流症に対する腹腔鏡下噴門形成術の治療成績に及ぼす術前下部食道括約筋圧の影響：プロペンシティスコア解析による検討

矢野文章 小村伸朗 坪井一人 星野真人
山本世怜 秋元俊亮 増田隆洋 三森教雄
柏木秀幸 矢永勝彦

東京慈恵会医科大学外科学講座

(受付 平成 29 年 1 月 27 日)

THE EFFECT OF PREOPERATIVE LOWER ESOPHAGEAL SPHINCTER PRESSURE ON THE OUTCOMES OF LAPAROSCOPIC FUNDOPLICATION AS A TREATMENT FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Fumiaki YANO, Nobuo OMURA, Kazuto Tsuboi, Masato HOSHINO,
Se Ryung YAMAMOTO, Shunsuke AKIMOTO, Takahiro MASUDA, Norio MITSUMORI,
Hideyuki KASHIWAGI, Katsuhiko YANAGA

Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

Introduction: The standard surgical treatment for Gastroesophageal reflux disease (GERD) is laparoscopic fundoplication (LF). The lower esophageal sphincter (LES) is known to be an important factor in the pathology of GERD. In this study we examined the effects of preoperative LES pressure (LESP) on the treatment outcome of LF.

Patients and methods: From May 2009 to June 2016, we studied 149 patients who underwent LF with preoperative measurement of LESP. Patients with a LESP below 15 mmHg were assigned to Group A (64 patients) and those with LESP equal or greater than 15 mmHg were assigned to Group B (85 patients). We extracted 104 patients, Group A (n=52, median age 53 [38-66] years) and Group B (n=52, median age 53 [40-68] years) as a result of matching through the use of the propensity score matching for hiatal hernia and pathological diagnosis of reflux esophagitis as well as the patient background by age, gender and body mass index. We then compared the surgical outcomes of both groups. Statistical analysis was by Fisher's exact test and the Mann-Whitney's U test, and significant difference was set at $p < 0.05$. We presented the data as mean and interquartile range.

Results: Intraesophageal $\text{pH} < 4$ holding time (%) was 2.0 (0.4-7.4) in Group A and 1.6 (0.6-4.0) in Group B, showing no significant difference ($p = 0.996$). Investigation of the surgical outcomes indicated no difference between the groups in terms of operation time, blood loss, intraoperative complications, postoperative days in hospital or occurrence rate of complications such as difficulty swallowing ($p = 0.845, 0.475, 0.618, 0.221, 0.118$, respectively). There were also no significant differences in the postoperative follow-up period or recurrence ($p = 0.864$, and 0.456 each).

Conclusion: Preoperative LESP has no effect on the outcome of LF for GERD.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2017;132:65-70)

Key words : GERD, laparoscopic fundoplication, LES, LESP, antireflux surgery

I. 緒 言

胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease: GERD) は高齢化社会の到来と食生活の欧米化により増加しつつある。わが国における罹患率は1999年以降10%を超える報告¹⁾が多く、中でもNagoshiら²⁾は24.3%と報告している。治療の第一選択は、プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI) を中心とした内科的治療であるが、中にはPPI治療抵抗性GERDのため、外科的治療を必要とする患者も存在する。また、本邦ではGERD患者の約70-80%が非びらん性胃食道逆流症 (non-erosive reflux disease: NERD) であることが報告されているが^{3,4)}、NERD患者はerosive GERD (e-GERD) 患者と比較してPPIの効果が劣り、臨床の場で治療法の選択に難渋しやすいことが指摘されている⁵⁾。一方外科治療は、胃食道逆流 (gastroesophageal reflux: GER) 自体を改善する根本的治療であり、e-GERDのみならずNERD患者に対しても有効である⁶⁾。

胃酸を中心としたGERのおもなメカニズムは一過性下部食道括約筋弛緩 (transient lower esophageal sphincter relaxations: TLESR) であるが、TLESRの頻度は健常者とe-GERD患者間に違いはみられない^{7,8)}。また、e-GERDの軽症例、重症例のいずれにおいても多くのGERはTLESR時にみられるが、重症患者などでもともと下部食道括約筋圧 (lower esophageal sphincter pressure; LES) が低い患者ではTLESR時以外にもGERが生じる^{9,10)}。このように、GERDの病態にLES機能は重要な因子である。また、食道裂孔ヘルニアを合併した場合LESの機能不全を併発しやすいことが知られている¹¹⁾。これまで、外科的治療成績に及ぼすLESの影響に関して、欧米からいくつかの論文が認められるものの、本邦からの報告は我々が検索する限りHoshinoら¹²⁾の報告のみである。また欧米からの報告も、患者背景や病態をそろえた多数例での検討は限られている。そこで今回、プロペンシティスコア法を用いて患者背景や病態をマッチングさせたうえで、術前LESが腹腔鏡下噴門形成術 (laparoscopic fundoplication; LF) の治療成績に及ぼす影響を検討した。

II. 対象と方法

本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認 (承認番号28-047 (8290)) を受け、ヘルシンキ宣言に則り施行した。

High-resolution manometry (HRM) を用いて食道運動機能検査を開始した2009年5月から2016年6月までの間に、LFを施行し、かつ、術前にLESを測定した初回手術患者149人、年齢中央値51 (40-66) 歳、男性93人 (62%) を対象とし、診療録に基づき後方視的検討を行った。検査機器によりLESの基準値は多少異なるものの、一般的には15 mmHg以上35 mmHg未満とされている。そこで今回LES値を15 mmHgで分け、LES低値群とLES正常群で比較検討を行う方針とした。LES < 15 mmHgは64人、LES ≥ 15 mmHgは85人であった。統計解析は、GERDに対するLFの治療成績を論ずる際に影響を及ぼすと考えられる患者背景と病態を極力そろえるため、年齢、性別、Body mass index (BMI, kg/m²)、食道裂孔ヘルニアの有無、逆流性食道炎の程度からプロペンシティスコアを算出し、1:1マッチングによるプロペンシティスコアマッチング法^{13,14)}を用い、各々52例が抽出された。LES < 15 mmHgをA群、LES ≥ 15 mmHgをB群として2群に分けた。

術前病態として24時間多チャンネルインピーダンス・pHモニタリング検査 (Combined multichannel intraluminal impedance-pH; MII-pH) による食道内pH < 4 holding time値 (pH < 4HT, %) を、さらに外科治療成績として手術時間、出血量、術中偶発症、術後在院日数、術後合併症、術後観察期間、再発に関して両群を比較検討した。なお、術後合併症は術後つかえ感の出現、再発は明らかな食道裂孔ヘルニアもしくはe-GERDが確認された場合と定義した。統計学的検討はFisher's exact test, Mann-Whitney's U testで行い、p < 0.05をもって有意差ありと判定した。データはすべて中央値と四分位範囲で示した。

III. 結 果

1. 患者背景

患者背景として年齢、性別、BMIをマッチン

グさせた結果、A群、B群の順に53 (38-66) 歳、男性37人 (71%)、23.9 (21.8-26.5) kg/m²、および53 (40-68) 歳、38人 (73%)、23.1 (21.3-26.2) kg/m²であった。病悩期間は24 (10-60) ヶ月、および32 (12-69) ヶ月であったが差は認めなかった (p=0.683) (Table. 1)。

2. 術前病態

食道裂孔ヘルニアはA群51人 (98%)、B群52人 (100%) であった。逆流性食道炎の程度は、Los Angeles 分類 Grade N+M : Grade A+B : Grade C+Dの順にA群で23 (44%) : 17 (33%) : 12 (23%)、B群で30 (58%) : 10 (19%) : 12 (23%) であり、重症型食道炎であるGrade C+Dの割合は完全に一致した。

LESPはA群 : 9.6 (6.4-11.2) mmHg、B群 : 21.9 (17.5-25.5) mmHgであった (p < 0.001)。また食道内pH < 4HT値はA群 : 2.0 (0.4-7.4) %、B群 : 1.6 (0.6-4.0) % であり有意差はなかった

(p=0.996) (Table. 2)。

3. 外科治療成績

手術時間、出血量、術中偶発症、術後在院日数、術後合併症の発生率に関して、すべて両群間に差を認めなかった (各p=0.845, 0.475, 0.618, 0.221, 0.118)。術後観察期間もA群 : 10 (3-24) ヶ月、B群 : 12 (4-30) ヶ月と差はなく (p=0.864)、再発に関してA群 : 5/36 (14%)、B群 : 3/45 (7%) であり、差は認められなかった (p=0.456) (Table. 3)。

IV. 考 察

GERを惹起する病態に関連するとくに重要な因子は、LES機能と食道裂孔ヘルニアである¹⁵⁻¹⁷⁾。本研究は、LES機能の中のLESPに着目し、術前LESP値が手術成績に及ぼす影響を検討することを目的とした。このため年齢、性別、BMI、食道裂孔ヘルニアの有無、逆流性食道炎の程度に関し

Table 1. Patients' characteristics

	Group A (n=52)	Group B (n=52)	p value
Age (years) *	53 (38-66)	53 (40-68)	N/S
Sex (M:F)	37:15	38:14	N/S
BMI (kg/m ²) *	23.9 (21.8-26.5)	23.1 (21.3-26.2)	N/S
Duration of disease (mo) *	24 (10-60)	32 (12-69)	0.683

*: median (interquartile range: IQR), mo: months.

Table 2. Propensity score-matched preoperative clinical data

	Group A (n=52)	Group B (n=52)	p value
Hiatal hernia (+)	51 (98%)	52 (100%)	N/S
Reflux esophagitis (LA classification)			N/S
N+M	23 (44%)	30 (58%)	
A+B	17 (33%)	10 (19%)	
C+D	12 (23%)	12 (23%)	
LESP (mmHg)*	9.6 (6.4-11.2)	21.9 (17.5-25.5)	< 0.001
pH < 4HT (%)*	2.0 (0.4-7.4)	1.6 (0.6-4.0)	0.996

*: median (interquartile range: IQR), LA: Los Angeles, LES: lower esophageal sphincter pressure, pH < 4HT: pH < 4 holding time.

Table 3. Outcomes of surgery

	Group A (n=52)	Group B (n=52)	p value
Operation time (min)*	144 (115-190)	141 (117-191)	0.845
Blood loss (ml) *	0 (uncountable)	0 (uncountable)	0.475
Intraoperative complications	1 (2%)	3 (6%)	0.618
Postoperative day in hospital *	7 (7-7)	7 (7-7)	0.221
Postoperative complications	0	4 (8%)	0.118
Postoperative follow-up period (mo)*	10 (3-24)	12 (4-30)	0.864
Recurrence	5/36 (14%)	3/45 (7%)	0.456

*: median (interquartile range: IQR), min: minutes, mo: months.

プロペンシティスコアマッチングを行い、患者背景と病態を可能な限りそろえた。

マッチング後の検討で、病悩期間はB群がやや長かったものの有意差はなく、患者背景はほぼそろえることができたものと考えられた。また、GERD病態の重要な一因子である食道内pH<4HT値もほぼ同値であり、統計学的差はなかった。したがって、本研究における患者病態と患者背景は両群でほぼ一致したものと判断できる。

一般的にGERDに対するLFの手術成績は良好である¹⁸⁾。噴門形成によるLESPの上昇やTLESRsの減少等が起こり、GERが抑止されるとの報告がある^{19, 20)}。一方、computerized axial manometryを用いたvector volume (VV) やyield pressureの測定がLF後の逆流防止機構の評価に有用であるとの報告がある^{21, 22)}。金ら²³⁾は噴門形成術前後のVVを測定し、術前のVVに比べて術後若干の上昇が認められるものの有意な変化を認めなかったと報告している。さらに、噴門形成術は胃の伸展に伴う下部食道噴門部の圧帯の低下の抑制もしくは圧帯を増加させることにより、逆流防止に働いていることを示唆し、術後のyield pressureの重要性を指摘している。

HRMの開発以後、従来の食道内圧検査では指摘できなかった機能障害などが新たに判断可能となり、食道運動機能に関する研究が一気に加速した²⁴⁻²⁶⁾。また、HRMは食道運動機能性疾患の診断のみならず、術後の評価にも用いられるようになった²⁷⁾。Hoshinoら¹²⁾は、LF術後に無症状となった患者25人の術前後のHRM検査結果を比較検討することによって、LF奏効例における逆流防止機序を報告した。結果、術後にintegrated relaxation pressureとLESP integralが有意に増加 ($p=0.012, 0.024$) し、さらにoverall lengthおよびabdominal lengthがいずれも有意に延長 (いずれも $p<0.001$) したものの、LESPは変化しなかった ($p=0.943$) と報告している。そして、LFの逆流防止機序はLESPを上昇させるのではなく、総合的なLES機能の改善によるものと結論づけており、本研究結果を支持するものであった。

今回我々は、LESP15 mmHgで分け低値群と正常値群に分けて検討を行ったが、マッチングを行った検討としてLambら²⁸⁾の報告がある。彼らは

LESP30 mmHg以上をhypertensive LESと定義し、性別とLFの術式をマッチングさせてコントロール群と比較検討した。各群30人ずつが抽出され、術後の胸やけ、つかえ感の症状と手術の満足度を調査したが、いずれも両群間で有意差はなかった (各 $p=0.541, 0.539, 0.546$)。しかし、hypertensive LES群の6人 (20%) が再手術を要し、うち5人が術後の強いつかえ感が原因であった。5人の術前つかえ感の症状スコアはコントロール群と比較して有意に高いため ($p=0.036$)、LFのhypertensive LES患者に対する長期成績は良好であるが、術前につかえ感の症状スコアが高い患者の手術不成功率は高くなると述べている。

国際食道疾患会議が提唱するAnatomy-Function-Pathology (AFP) 分類²⁹⁾でA2に属する3 cm以上の滑脱型やA3に属する傍食道型や混合型の食道裂孔ヘルニアでは、胃が縦隔内に深く入り込んでいるため、解剖学的に迷走神経前・後幹の同定やヘルニア嚢が縦隔胸膜などに癒着することが要因となり^{30, 31)}、また、P2, P3に属する重症逆流性食道炎患者も炎症が食道の周囲組織に波及していることから、腹部食道を露出する際などの剥離操作中に出血をきたしやすく、LFの手術の難易度は増すことが知られている³²⁾。そこで本研究ではA因子 (食道裂孔ヘルニア) とP因子 (逆流性食道炎) とともにマッチングさせたが、Table. 3に示すごとく手術時間、出血量、術中偶発症発生率、術後在院日数、術後合併症に関してA, B両群間に有意差はなかった。また、観察期間にも有意差がなく、再発率も同等であったことから、術前のLESPはGERDに対するLFの治療成績に影響を及ぼさないことが明らかとなった。LFは解剖学的異常の修復と腹部食道への胃底部の縫着により、胃内圧上昇、胃伸展における逆流を効果的に防止していると考えられた。

本研究は、約7年にわたり集積した症例で解析した後ろ向きな検討であることと、必要なサンプルサイズの計算をしていないため、A, B両群間を検証するには限界があることは否めない。しかしながら、GERDに対するLFが術前のLESPに影響を受けずに効果的に逆流を防止していることが明らかになったことは意義があると考えられる。

V. 結 語

GERDに対するLFの治療成績に術前のLESPは関与しない。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Fujiwara Y, Arakawa T. Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 518-34.
- 2) Nagoshi A, Kusano M, Harasawa S. Epidemiology and pathogenesis of reflux esophagitis (in Japanese). *Clin Gastroenterol.* 2007; 10: 431-5.
- 3) Miyamoto M, Manabe N, Haruma K. Efficacy of the addition of prokinetics for proton pump inhibitor (PPI) resistant non-erosive reflux disease (NERD) patients: significance of frequency scale for the symptom of GERD (FSSG) on decision of treatment strategy. *Intern Med.* 2010; 49: 1469-76.
- 4) Mishima I, Adachi K, Arima N, Amano K, Takashima T, Moritani M, et al. Prevalence of endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease in the Japanese. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 1005-9.
- 5) Miwa H, Sasaki M, Furuta T, Koike T, Habu Y, Ito M, et al. Efficacy of rabeprazole on heartburn symptom resolution in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: a multicenter study from Japan. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 69-77.
- 6) Omura N, Kashiwagi H, Yano F, Tsuboi K, Ishibashi Y, Kawasaki N, et al. Therapeutic effects of a laparoscopic fundoplication for nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Surg Today.* 2006; 36: 954-60.
- 7) Iwakiri K, Hayashi Y, Kotoyori M, Tanaka Y, Kawakami A, Sakamoto C, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) are the major mechanism of gastroesophageal reflux but are not the cause of reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2005; 50: 1072-7.
- 8) Hayashi Y, Iwakiri K, Kotoyori M, Sakamoto C. Mechanisms of acid gastroesophageal reflux in the Japanese population. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 1-6.
- 9) Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut.* 1988; 29: 1020-8.
- 10) Iwakiri K, Kawami N, Sano H, Tanaka Y, Umezawa M, Kotoyori M, et al. Mechanisms of excessive esophageal acid exposure in patients with reflux esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2009; 54: 1686-92.
- 11) 矢野文章, 小村伸朗, 矢永勝彦. 逆流性食道炎に対する腹腔鏡下逆流防止手術. *日臨.* 2016; 74: 1316-21.
- 12) Hoshino M, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Yamamoto SR, Akimoto S, et al. Backflow prevention mechanism of laparoscopic Toupet fundoplication using high-resolution manometry. *Surg Endosc.* 2016; 30: 2703-10.
- 13) Drake C, Fisher L. Prognostic models and the propensity score. *Int J Epidemiol.* 1995; 24: 183-7.
- 14) Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA.* 1996; 276: 889-97.
- 15) Emerenziani S, Habib FI, Ribolsi M, Caviglia R, Guarino MP, Petitti T, et al. Effect of hiatal hernia on proximal oesophageal acid clearance in gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 751-7.
- 16) Mittal RK, McCallum RW. Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology.* 1988; 95: 593-9.
- 17) van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology.* 2000; 119: 1439-46.
- 18) Moore M, Afaneh C, Benhuri D, Antonacci C, Abelson J, Zarnegar R. Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making. *World J Gastrointest Surg.* 2016; 8: 77-83.
- 19) Ireland AC, Holloway RH, Toouli J, Dent J. Mechanisms underlying the antireflux action of fundoplication. *Gut.* 1993; 34: 303-8.
- 20) Johnsson F, Holloway RH, Ireland AC, Jamieson GG, Dent J. Effect of fundoplication on transient lower oesophageal sphincter relaxation and gas reflux. *Br J Surg.* 1997; 84: 686-9.
- 21) Bombeck CT, Vaz O, DeSalvo J, Donahue PE, Nyhus LM. Computerized axial manometry of the esophagus. A new method for the assessment of antireflux operations. *Ann Surg.* 1987; 206: 465-72.
- 22) Stein HJ, DeMeester TR, Naspetti R, Jamieson J, Perry RE. Three-dimensional imaging of the lower esophageal sphincter in gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg.* 1991; 214: 374-83.
- 23) 金 哲宇. computerized axial manometry (CAM) を用いた胃食道逆流症に対する噴門形成術前後の噴門機

- 能に関する臨床的研究. 慈恵医大誌. 2000; 115: 377-84.
- 24) Fox M, Hebbard G, Janiak P, Brasseur JG, Ghosh S, Thumshirn M, et al. High-resolution manometry predicts the success of oesophageal bolus transport and identifies clinically important abnormalities not detected by conventional manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2004; 16: 33-42.
- 25) Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 27-37.
- 26) Kahrilas PJ, Peters JH. Evaluation of the esophagogastric junction using high resolution manometry and esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012; 24 (Suppl 1): 11-9.
- 27) Wang D, Patel A, Mello M, Shriver A, Gyawali CP. Esophagogastric junction contractile integral (EGJ-CI) quantifies changes in EGJ barrier function with surgical intervention. *Neurogastroenterol Motil.* 2016; 28: 639-46.
- 28) Lamb PJ, Myers JC, Thompson SK, Jamieson GG. Laparoscopic fundoplication inpatients with a hypertensive lower esophageal sphincter. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13: 61-5.
- 29) Bancewicz J, Matthews HR, O'Hanrahan T, Adams J. A comparison of surgically treated reflux patients in two surgical centres. Little AG, Ferguson MK, Skinner DB, editors. *Diseases of the Esophagus, Vol. 2*, Mount Kisco, NY: 1990.p.177-80.
- 30) 小村伸朗, 矢野文章. 巨大食道裂孔ヘルニア. 小澤壯治, 木下芳一 編. 臨床食道学. 東京: 南江堂; 2015. p. 87-95.
- 31) 矢野文章, 小村伸朗, 坪井一人, 三森教雄, 柏木秀幸, 矢永勝彦. 食道裂孔ヘルニア. 外科. 2016; 78: 1-8.
- 32) 小村伸朗, 柏木秀幸, 矢野文章, 坪井一人, 星野真人, 山本世恰 ほか. 重症GERDに対する腹腔鏡下噴門形成術の治療成績. 消化器内科. 2011; 52: 396-400.