

氏 名 (本籍) かな ざわ もとより
 金 澤 素

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 3 2 0 2 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 12 年 9 月 13 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 平 成 3 年 3 月 22 日
 新 潟 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 Abnormal visceral perception in patients with
 functional dyspepsia : Use of cerebral poten-
 tials evoked by electrical stimulation of the
 esophagus.
 (Functional dyspepsia 患者における内臓知覚
 異常 : 食道電気刺激による誘発電位を用いた評価)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 福 土 審 教 授 下 瀬 川 徹

 教 授 佐 々 木 巖

論 文 内 容 要 旨

目 的

Functional dyspepsia は心窩部痛、腹部不快感などの上部消化管症状を主症状とする機能性疾患である。Functional dyspepsia の症状発現機序はまだ不明であるが、最近、内臓知覚異常が病態生理の1つとして注目されている。しかし、これまでの内臓知覚の検討については自覚的評価が主体であった。

近年、消化管における電気刺激あるいはバルーン拡張刺激による誘発電位測定が確立され、内臓知覚の客観的評価が可能となってきた。そこで functional dyspepsia 患者における食道電気刺激による誘発電位波形に何らかの変化が生じているという仮説を立て、これを検証することを本研究の目的とした。

方 法

14例の Rome 基準を満たす functional dyspepsia 患者（男6例/女8例、平均年齢 26 ± 1 才）と14例の健常者（男7例/女7例、平均年齢 23 ± 1 才）について、食道電気刺激によって出現した消化器症状、知覚閾値および誘発電位を比較した。

電気刺激方法は、6Fカテーテルの先端に装着されたリング双極電極を鼻孔より37cmの下部食道に留置し、電気刺激装置を用いて1Hzの刺激頻度で $200 \mu\text{sec}$ の矩形波の電流を各刺激強度ごとに20秒間ずつ加えた。知覚閾値は、刺激電流として2mAから2mAずつ段階的に増強した時に初めて症状を知覚する刺激を感覚閾値とし、不快症状が出現する刺激を不快閾値とした。

誘発電位は、脳波計を用いて前頭部に位置するFz（国際10-20法に基づく）を基準電極として頭頂部に位置するCzから双極導出し、コンピューターを用いて解析時間512msecで得られた波形を20回加算平均して記録した。測定中は被験者は仰臥位で開眼状態とし、眼球運動、心電図を同時にモニターしながら瞬目や体動などのアーチファクトをコンピューター・プログラムを用いて除外した。誘発電位測定における刺激強度は、感覚閾値、不快閾値の刺激および最も明瞭に波形が記録できる刺激（最適刺激）とし、それぞれの誘発電位の刺激開始点からの潜時と各頂点間の振幅を測定した。

結 果

全ての被験者は食道電気刺激により前胸部において感覚閾値では微かな感覚を感じ、不快閾値では不快な拍動感、圧迫感あるいは熱感を感じた。感覚閾値は functional dyspepsia 患者群と

健常群では有意な差を認めなかった（患者群 median 6mA [2-12mA] vs 健常群 8mA [6-14 mA], $p=0.09$ ）が、不快閾値は患者群が低い傾向を認めた（患者群 median 14mA [6-24mA] vs 健常群 20mA [14-26mA], $p=0.05$ ）。Functional dyspepsia 患者の半数（7/14 例）に電気刺激中に悪心が誘発されたが、健常群は悪心は 1 例も出現しなかった（ $p<0.01$ ）。電気刺激によって不整脈など重大な合併症は認められなかった。

誘発電位波形は、再現性のある上方に凸の陰性波（negative ; N）と下方に凸の陽性波（positive ; P）からなる三相波が観察され、刺激開始点から出現した頂点順に N1, P1, N2 とした。Sham 刺激では誘発電位は観察されなかった。患者群と健常群の最適刺激の誘発電位を比較した結果、潜時 N1, P1 はそれぞれ両群に有意差を認めなかったが、後半潜時の N2 は患者群で有意に短縮していた（患者群 $154\pm 4\text{msec}$ vs 健常群 $171\pm 3\text{msec}$, $p<0.01$ ）。一方、振幅は両群に有意差を認めなかった。

さらに患者群を電気刺激によって悪心が誘発された患者 14 例中 7 例の群と悪心が出現しなかった 7 例の群に分類した。患者悪心出現群の潜時 N1（ $66\pm 3\text{msec}$ ）は、患者悪心非出現群（ $79\pm 4\text{msec}$, $p<0.05$ ）あるいは健常群（ $80\pm 3\text{msec}$, $p<0.05$ ）と比較して有意に短縮していた。しかし、その他の潜時あるいは振幅については悪心出現の有無による違いは認められなかった。

考 察

誘発電位は末梢から大脳に至るまでの求心性神経系の過程を反映していると考えられている。食道電気刺激により不快閾値の低下、悪心出現、誘発電位の潜時短縮が functional dyspepsia 患者で認められた。これらの結果は、functional dyspepsia 患者では求心性神経経路における伝達系の何らかの変化および大脳における内臓知覚に関する高次処理過程の変化によって内臓知覚異常が生じている可能性を示唆しているものと思われた。結論として、食道電気刺激による誘発電位は functional dyspepsia における内臓知覚異常を客観的に評価できる方法であると考えられる。

審査結果の要旨

Functional dyspepsia は、上部消化管症状を主症状とする機能性消化管障害 (functional gastrointestinal disorder) の代表疾患である。Functional dyspepsia の病態生理として中枢と消化管における相互関連の異常、すなわち脳腸相関の病態が推測されている。金澤は、functional dyspepsia の脳腸相関の病態の1つとして内臓知覚異常について注目した。これまでの内臓知覚の評価は、消化管刺激の際に生じる自覚症状を評価する方法が主体であり、客観性に乏しいものであった。そこで、内臓知覚の客観的評価を行う目的で誘発電位を用いた。誘発電位は末梢から大脳に至るまでの求心性神経系の過程を反映すると考えられている。体性感覚誘発電位は現在臨床的に広く用いられているが、内臓知覚に関する誘発電位についてはまだ基礎的研究の段階にある。

本研究では14例の functional dyspepsia 患者と14例の健常者について、下部食道の電気刺激によって出現した消化器症状、知覚閾値 (感覚閾値・不快閾値) および誘発電位の潜時・振幅を評価した。その結果、食道電気刺激によって functional dyspepsia 患者群の不快閾値が低い傾向を示し、患者の半数 (7例) に悪心が誘発された。誘発電位の早期潜時 (N_1 , P_1) はそれぞれ両群に有意差を認めなかったが、後期潜時 (N_2) は患者群で有意に短縮していた。さらに、電気刺激によって悪心が誘発された患者群の初期潜時 (N_1) は、悪心が出現しなかった患者群あるいは健常群に比較して有意に短縮していた。金澤は、topography によって誘発電位の潜時成分の局在性を明らかにした報告を引用し、functional dyspepsia 患者では内臓知覚に関する求心性神経系における高次処理過程の変化によって食道知覚異常が生じている可能性がある結論づけている。

脳腸相関の病態を解明する上で誘発電位を用いて functional dyspepsia における内臓知覚を検討した本研究は独創的であり、かつ方法論、論旨の展開ともに妥当性があり、高く評価できる。よって、本論文の内容、その意義は医学博士に値する研究であると考えられる。