

氏 名 (本籍) あん さい まこと
安 齋 実

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 博 第 2 0 2 1 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 15 年 3 月 24 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 專 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科
(博 士 課 程) 外 科 学 系 專 攻

学 位 論 文 題 目 gastroparesis に対する胃電気刺激の刺激条件と
そのメカニズムについての検討及び trans-
cutaneous energy transmission system を用い
た胃電気刺激装置の有用性に関する研究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 里 見 進 教 授 本 郷 道 夫

教 授 福 土 審

論文内容要旨

背景

gastroparesis は、嘔気、嘔吐、腹部膨満等の症状を呈し、胃内容排出遅延を来す胃の慢性的な機能異常である。近年、薬剤抵抗性の難治性の gastroparesis に対する治療として、胃電気刺激 (gastric electrical stimulation : GES) が注目されている。現在まで GES に関する様々な動物実験が行われているが、その刺激条件は各施設によって異なっている。現在有効性が示唆されている刺激条件は、slow wave を entrain し正常化する事を目的とした long pulse stimulation (LPS) (いわゆる gastric pacing) と、gastric myoelectrical activity (GMA) に影響を与えず比較的少ない消費電力で収縮力・症状を改善させるといわれている short pulse stimulation (SPS) の 2 つの刺激条件である。臨床では、埋め込み型刺激装置を用いているため、消費電力の少ない SPS が採用されているが、現在までこの 2 つの刺激条件を同様のパラメーターを用いて比較した研究は報告されていない。

GES が胃運動に及ぼすメカニズムについても不明な点が多い。電気刺激が胃壁内神経叢に直接作用しているという説、迷走神経を介して影響を及ぼしているという説等が考えられているが現在のところ明らかとなっていない。

また、電力供給の方法として、transcutaneous energy transmission system (TETS) が近年様々な分野で注目されている。皮膚をはさんで向かい合わせた 2 つのコイル間の電磁誘導により体外から体内へ経皮的、非接触的に電力を伝送する方法である。これを用いると体外からの電力供給、on/off などの制御が可能となり、より大きい電力供給が必要となる LPS による電気刺激も可能となるなど、患者へのメリットは非常に大きい事が予想される。

目的

LPS・SPS の刺激条件による GES を迷走神経切断前後で行い、GES の至適条件を検討するために食後期における胃運動に対する効果を比較し、迷走神経切断による胃運動変調に対する電気刺激の効果について検討を行なった。また同時に GES のメカニズムとして LPS・SPS における迷走神経の役割について検討した。さらに、TETS を用いた GES は既存の刺激装置と同様の効果が得られるかを明らかにする事を目的とした。

方法

6 頭のイヌの胃に 4 組の双曲電極と force transducer を埋め込み、食後 30 分から baseline を電気刺激なしで測定した後、最も口側の電極から意識下に電気刺激を行った。刺激条件は LP

S・SPSを用い、コントロール群と比較した。その後、横隔膜下で全幹迷走神経切除を行い同様の刺激を行った。また、迷走神経切断後にLPSの刺激条件を用いて、既存の刺激装置に加えてTETSによるGESを行い、コントロール群および既存の刺激装置と効果を比較した。

結 果

迷走神経存在下では、LPSは収縮力・GMAに影響を及ぼさなかったのに対し、SPSは有意に収縮力を増加させ、GMAに影響を及ぼさなかった。迷走神経切断後は、LPSは収縮力を増加させる傾向にあり、正常周期のslow waveの割合を有意に改善した。SPSは収縮力・GMAに影響を及ぼさなかった。また、迷走神経切断後にLPSの条件でTETSを用いてGESを行ったところ、正常周期のslow waveの割合、肛門側へのslow waveの伝達を有意に改善し、刺激装置間に有意な差を認めなかった。

考 察

迷走神経存在下ではSPS、胃運動に変調を来したと考えられる迷切後ではLPSがより有効な刺激条件であると考えられた。GESのメカニズムとしては、LPSでは迷走神経切断前後で収縮力・GMAに対する効果の低下がみられなかったことから、胃に直接的に作用している可能性が高いと考えられた。一方、SPSは迷走神経存在下のみ収縮力を増強させる効果を認めたことから、迷走神経が重要な役割を果たしていると推測された。また、現在臨床で用いられている刺激装置は外部からの制御や消費電力の制限等に問題点があるが、実験に用いたTETSによるGESでは、これらの問題点を解決する事が可能であり、胃運動に対しても今回の実験で従来の刺激装置とほぼ同様の効果がある事が確認された。さらに、今回の結果から迷走神経切断の有無により最適な刺激条件が異なる事が示唆され、特に迷走神経切断後および糖尿病性のgastroparesis患者に対してGESを施行する場合は、刺激条件としてLPSが適していると考えられるため、胃電気刺激装置としてのTETSの意味は大きいものと考えられた。

審査結果の要旨

薬剤抵抗性の gastroparesis に対する治療として、胃電気刺激 (gastric electrical stimulation : GES) が注目されており、現在その刺激条件が重要な課題である。現在有効性が示唆されている刺激条件は、slow wave を entrain し正常化する事を目的とした long pulse stimulation (LPS) と、gastric myoelectrical activity (GMA) に影響を与えず比較的消費電力の少ない short pulse stimulation (SPS) の2つである。現在までこの2つの刺激条件を同様のパラメーターを用いて比較した研究は報告されておらず、GES が胃運動に及ぼすメカニズムについても不明な点が多い。

本研究では、LPS・SPS の刺激条件で胃運動に対する効果を比較し、迷走神経切断による胃運動変調に対する電気刺激の効果について検討し、さらに電力供給の方法として transcutaneous energy transmission system (TETS) を用いた GES は既存の刺激装置と同様の効果が得られるかを明らかにする事を目指している。

方法としては、イヌの胃に4組の双曲電極と force transducer を埋め込み、最も口側の電極から意識下に電気刺激を行った。刺激条件は LPS・SPS を用い、迷走神経切断前後で同様の刺激を行った。また、既存の刺激装置に加えて TETS による GES を行い、コントロール群および既存の刺激装置と効果を比較した。

迷走神経存在下では SPS、胃運動に変調を来したと考えられる迷切後では LPS がより有効な刺激条件であると考えられた。GES のメカニズムとしては、LPS では迷走神経切断前後で収縮力・GMA に対する効果の低下がみられなかった事から、胃に直接的に作用している可能性が高いと考えられた。一方、SPS は迷走神経存在下のみ収縮力を増強させる効果を認めた事から、迷走神経が重要な役割を果たしていると推測された。また、現在臨床で用いられている刺激装置は外部からの制御や消費電力の制限等に問題点があるが、TETS による GES では、これらの問題点を解決する事が可能であり、胃運動に対しても従来の刺激装置とほぼ同様の効果がある事が確認された。さらに、迷走神経切断の有無により最適な刺激条件が異なると考えられるため、胃電気刺激装置としての TETS の意味は大きいものと考えられた。

本研究は、難治性の gastroparesis に対する新しい治療法である胃電気刺激の効果を、迷走神経の状態によってより適した刺激条件を見出し、同時に胃電気刺激のメカニズムの解明に大きく貢献している。さらに、刺激装置の開発として初めて TETS を用いており、今後の本格的な臨床応用の土台となる研究であり、学位論文に十分値すると思われる。