胃電気活動ペーシングの臨床応用に関する基礎的研究

鳥取大学医学部 第二生理学教室
(主任：及川俊彦教授)

山下元秀

STUDIES OF PACING THE CANINE STOMACH WITH ELECTRIC STIMULATION FOR ITS POSSIBLE CLINICAL APPLICATION

Motohide YAMASHITA

Department of Physiology, Tottori University School of Medicine, Yonago
(Director: Prof. T. Oikawa)

In dogs anesthetized by pentobarbital sodium, bipolar stimulating and recording electrodes were implanted on the gastric serosal surface and pacing effect of stimuli of rectangular current on the basic electric rhythm (BER) was examined.

For judgment of pacing, the appearance of a compensatory pause after off-stimulation was a useful criterion. When BER was recorded at the oral side of stimulation, antiperistaltic one was added. Maximum driven frequency (MDF) was 6.0 ± 0.6 (SD) cycles/min. The relation between stimulus interval (x) and BER interval (y) was represented by $y=x$ in the stimuli below MDF. In the stimulus frequency until 2 times of MDF above MDF, it was replaced by $y=2x$. Phase lag between BERs of two separated points was increased as the stimulus frequency was increased up to MDF. This tendency was observed similarly within 2 times of MDF above MDF.

Using a gastrointestinal fiberscope, electric stimulation was delivered from the gastric mucosal side, while BER was recorded from the serosal side in 5 dogs and was recorded with electrodes through the endoscope in 2 dogs. Pacing was possible, too.

These results may indicate that pacing and recording of the BER using gastrointestinal fiberscope are applicable clinically.

I. は じ め に

消化管平滑筋に対する電気刺激を麻痺性イレウスの治療法として試みた Bilgutay ら (1963) の胃腸管ペーシングの報告は注目をあびたが、その後同じ方法で行った術後患者や健康対照者での臨床成績から、Berger ら (1966), Quast ら (1965) および Moran ら (1965) はその有効性を評価していない。本邦でも、熊谷 (1966) が電気刺激のヒト消化管運動に与える影響について検討を行い、放電活動の亢進と軽度の運動亢進は起こせたが術後患者の腸内ガスの排気時間の短縮について

は満足すべき結果を得ていない。

一方、Specht ら (1971), Mills ら (1971) がそれぞれネコ小腸、ウサギ小腸を用いて縦走筋条片の電気刺激を行い、ペーシングに成功した。しかし、生体内臓器を用い、しかも意識下のイヌ胃で初めて胃電気活動のペーシングに成功をおさめたのは Kelly ら (1972) であった。続いて Sarna ら (1973) が麻酔下のイヌ胃にペーシングを試みた。また、本邦では、蔵本ら (1977) がやはり意識下のイヌを用いてペーシングを行い、迷切のペーシ

ングに及ぼす影響を報告している。しかし、ペーシングを行うことによって消化管の電気活動をコントロールし、消化管運動に及ぼす影響をみた報告は、Sarna ら (1976) がペーシングによってイヌ胃排出遅延をおこすことに成功した例以外には

みられない。

著者は、麻酔下開腹イヌで漿膜側からのペーシングおよび麻酔下無侵襲のイヌに直視式胃十二指腸ファイバースコープを挿入しての粘膜側よりのペーシングを行い、結果を得た。

II. 方

法

実験動物としては雑種成犬 22 頭 (体重 6~11 kg) を用いた。

A. 胃漿膜側よりのペーシングおよび記録

雑種成犬 15 頭を用いた。24 時間の絶食後に pentobarbital sodium 30 mg/kg の筋肉内注射による麻酔下で上腹部正中切開にて開腹し、図 1 に示した様に胃体部から幽門前庭部にかけての前壁大彎側漿膜面に双極電極を 1.5~2.5 cm 間隔に 3~4 個植込み、実験後間隔を測定した。また、前庭部小彎側に防水型ストレーン・ゲージを縫着した。これは伊藤 (1976) の方法により防水型ストレーン・ゲージ (共和電業製, SKF2257) をペリリウム銅板にアロン・アルファで接着し、それをシリコンで被覆したものである。ボディ・アースの銀板は右側腹部の骨盤上に設置し、単極誘導に際しては刺激時のアーチファクトが最小になるような皮下部位をさがし求め、不関電極の銀線を置いた。刺激並びに誘導電極はエナメル被覆ステンレス線 (直径 0.1 mm, 長さ 2~3 mm, 極間 3 mm) を用い、先端の露出部分は切断面のみとした。電気刺激は 50~1000 msec 持続の矩形波による単発刺激を一定間隔で電気刺激装置 (日本光電工業

製, SEN-3201) によりアイソレーター (日本光電工業製, SS-201 J) を通じて与えた。この刺激装置は定電流、定電圧両様に作動するが、最大電流の 5 mA で刺激としては不十分なことも多く、以下の実験は定電圧方式で行った。また、筋電図は電極から前置増幅器 (日本光電工業製, RB-5) を通じ、時定数 0.03 秒または 0.1 秒, 15 Hz で -3 dB の高域特性でポリグラフ (日本光電工業製, RM-85) に導いた。ストレーン・ゲージからはウィート・ストーン橋 (日本光電工業製, SR-JA) を介し歪直流増幅器 (日本光電工業製, RPF-5) から同様にポリグラフに導き、胃収縮曲線を記録した。

B. 粘膜側よりのペーシングおよび漿膜側よりの記録

5 頭のイヌを用いた。上記の様に胃前壁漿膜面に記録電極とストレーン・ゲージを植込んだイヌに経口的に 2 つの鉗子孔をもつ試作胃十二指腸ファイバースコープ (オリンパス製, XGIF-2T) を挿入し、鉗子孔を通して双極電極を胃粘膜面より胃壁に刺入して電気刺激を行った。刺激電極は直径 0.15 mm, 長さ 5 mm, 極間 1.5 mm の先端のみ露出し、他は絶縁されたステンレス製双極電極で、尾崎ら (1977) が内視鏡直視下誘導に使用しているものを用いた。記録装置および刺激装置は上記と同じものを用いた。

C. 粘膜側よりのペーシングおよび記録

麻酔下で 2 頭のイヌに外科的侵襲を加えることなく前述の胃十二指腸ファイバースコープを挿入し、2 つの鉗子孔より 2 本の双極電極 (径 0.15 mm, 極間距離 1.5 mm) を胃内に導出し、粘膜側より胃壁に刺入した。一方の電極を刺激装置、もう一方の電極を記録装置に接続し、前者でペーシングをすると同時に後者で筋電図を記録した。

図 1. 刺激および誘導電極配置図
胃収縮ひずみ曲線記録用のストレーン・ゲージも縫着。

III. 結 果

A. 胃平滑筋筋電図に対する漿膜側よりのペーシング

1. ペーシングの心電図への影響

植込んだ双極電極の一針のみを刺激電極とした単極刺激では 3V, 50 msec 持続の刺激ですでに心電図上に影響が及び、期外収縮様の波形の変化がおこった。単極刺激では 50 msec 持続, 5V の刺激でペーシングし得たが、同大同部位での 50 msec 持続の双極刺激では 10V 以上ではじめてペーシング可能であった。20V, 30V と電圧を上げて心電図上に変化がなかった。臨床用上、双極刺激を用いた方が心臓に対する刺激作用ははるかに少ないことが推察される。

2. ペーシングの有効判定

Kelly ら (1972), Sarna ら (1973), 蔵本ら (1977) の報告と同様に、閾値以上の刺激が放電サイクルの適当な位置に入った時、basic electric rhythm (BER) はペーシングされはじめる。

このペーシングの過程を示したのが図2であ

る。上段より胃体部 (BODY), 胃角部 (ANG), 幽門近傍前庭部 (PYL) それぞれの筋電図の漿膜面よりの双極誘導連続記録である。刺激電極は胃角部記録電極と幽門近傍前庭部記録電極の中間の前庭部にある。従って、刺激は体部、角部に対しては口側方向 (逆蠕動方向) へのペーシング刺激となり、幽門近傍前庭部に対しては尾側方向 (正蠕動方向) のペーシング刺激となる。ペーシング刺激は 10 秒間隔で与えられ、刺激前の BER 平均間隔、約 11 秒より少し短く設定されている。図2に見られるように、前庭部からのペーシングでまず尾側の幽門近傍前庭部が刺激開始後すぐにペーシングされた。胃角部は2段目中央から、胃体部は3段目中央からペーシングされ、口側のため波形の正負逆転がみられる。ペーシングの中止によっていずれの部位の BER も休止期がみられた。

ペーシングの有効判定には、刺激部位より口側にある電極での記録では刺激間隔と放電間隔の一

図2. 麻酔イスの胃電気活動におけるペーシングの発生過程

BODY—胃体部, ANG—胃角部, PYL—幽門近傍前庭部それぞれの漿膜面よりの双極誘導筋電図。刺激電極は ANG と PYL の中間部位。すべて連続記録。

致はもちろんであるが、ペースングされる前の BER と比べて波形に正負の逆転が生じること、ペースングの中止時に BER の出現に休止期が認められることが有用である。他方、刺激部位より尾側の記録では休止期の出現によってのみペースングの確認ができる。その他、刺激前の BER 間隔と違う刺激間隔で、すなわち刺激のアーチファクトに対して一定の潜時で BER が生じていることもペースング有効の証拠となるであろう。

しかしながら、本来の放電間隔に近い刺激間隔で電気刺激を行うと、ペースングされていない場合でも刺激間隔と放電間隔がほぼ一致する引きよせ効果がおこることがある。この現象は Sarna ら (1973) によっても既に指摘されている。図 3 はこのことを示したもので図 3B では幽門近傍前庭部からの刺激によって放電間隔と刺激間隔はほぼ一致し、刺激からの BER 発現の潜時も一定している。この場合は口側方向へのペースングである

ので、波形の逆転がみられないことからペースングされていないのは明らかであり、次の検討によって引きよせ効果のあったことがわかる。すなわち、刺激前の平均 BER 間隔は 11.76 ± 0.21 秒であるのに対し、約 11 秒間隔で刺激中のそれは 11.14 ± 0.06 秒であった。平均 BER 間隔が有意に (t 検定, 0.5% 以下の危険率) 短いほか、標準偏差が刺激中は有意に (Z 検定, 0.5% 以下の危険率) 少ない値を示していた。これは引きよせ効果の数量的表現である。図 3C に、時間経過の後、10 秒間隔の同じペースング刺激で明らかにペースングがおこっていることが示されている。すなわち、逆転波形と刺激後の休止期の発現が認められる。

このように、実際にペースングされた時には休止期が出現しなければならず、逆転波形の出現しない尾側方向へのペースングではこの休止期の存在によってはじめてペースングされたことの確認

図 3. 電気刺激による引きよせ効果とペースング

BODY—胃体部, ANG—胃角部, ANT—前庭部の双極誘導筋電図. CONT (ANT): 前庭部における収縮ひずみ曲線. 図Aは刺激なしの BER, 図Bの引きよせ効果においてはペースング刺激はPYL—幽門近傍前庭部に与えられた。時間経過の後、同一刺激条件でペースングが有効になった(図C)。

図 4. 尾側方向へのペーシング

胃筋電図ならびに収縮ひずみ曲線についての符号は図3と同様。BODY (MONO) は胃体部からの単極誘導筋電図。

ができるのである。

尾側方向へのペーシングと休止期の発現の例を示したのが図4である。体部の記録電極よりも口側の刺激電極からのペーシングであるので筋電図は放電間隔が短縮した以外に変化がみられないが、ペーシングの中止後に休止期が出現していることでペーシングされていたことが確認される。

刺激の強さが十分でない時には、図5に示した様に不完全なペーシングとなった。図5Aでは前庭部よりの3つの連続した刺激に対応して発生し

た角部および幽門近傍前庭部の BER それぞれの刺激からの潜時が徐々に延長し、矢印の4番目の刺激に対しては BER が欠如することがくり返しおこっている。これは心臓の興奮伝達障害である Mobitz I 型 (Wenckebach 周期) 第二度房室ブロックに似た現象である。また、図5Bでは角部と幽門近傍前庭部で、前庭部刺激に一定間隔で対応していた BER が矢印の刺激の所で突然欠如しているのが観察できる。これは Mobitz II 型第二度房室ブロック相似の現象である。

3. ペーシングの収縮に及ぼす影響

胃電気活動のペーシングによって収縮もペーシングされ、収縮頻度は刺激頻度と一致した。しかし、本来の放電間隔よりも短い刺激間隔によるペーシングはその収縮の大きさを減少させた。また、ペーシング中止後には BER の休止期と一致して収縮にも休止期がみられ、その休止期後に最初に出現する収縮は増大する傾向が認められた(図5参照)。

4. 胃の長軸方向と短軸方向それぞれにおける BER の伝達

前壁大彎側漿膜面に植込んだ電極の直下の後壁大彎側漿膜面に電極を植込んだイヌを作成し、前壁大彎側の1点からペーシングを行った。図6は幽門前壁からのペーシングによって体部前壁、体部後壁、角部後壁、前庭部前壁の BER がペーシングされてゆく過程を示したものである。ペーシング中止後の休止期に入る順序から、幽門前壁ペーシングによっておこる BER の発現順序は前庭部前壁、角部後壁に続いて体部前壁、体部後壁

図 5. 胃電気活動の不完全なペーシングの2例

胃筋電図ならびに収縮ひずみ曲線についての符号は図3におけると同様。前庭部へペーシング刺激。矢印の所で BER が欠如。

図 6. BER の胃長軸方向、短軸方向への伝達

BODY (A) — 体部前壁, BODY (P) — 体部後壁, ANG (P) — 角部後壁, ANT (A) — 前庭部前壁
それぞれの筋電図を示す。

においてほとんど同時である。休止後の回復からみると BER の生理的発現順序は、体部前壁、体部後壁がほとんど同時で、続いて角部後壁、前庭部前壁の順である。体部前後壁の BER は刺激前より時間的に一致しているが、幽門前壁の 1 点からの電気刺激によってペーシングされる過程（体部前壁 BODY-A, 体部後壁 BODY-P 共に二段目 5 つ目から）、そしてペーシング後の休止期および本来の BER の出現経過のいずれの時期においても 2 点の BER の時間的關係が全く一致している。すなわち、幽門前壁の刺激電極と体部前壁、後壁それぞれの記録電極までの距離は当然異っているにもかかわらず、BER は全く同時にペーシングされた。これらのことは長軸方向と短軸方向における胃平滑筋の電氣的興奮の伝達時間の違いを示唆している。

5. maximum driven frequency について

ペーシングによって高めることのできる最大の BER 頻度である maximum driven frequency (MDF) を 14 頭のイヌの前庭部について検討したのが表 1 である。自然の放電頻度は 14 頭の平均で 4.9 ± 0.4 回/分であったが、ペーシングによ

表 1. 胃電気活動の maximum driven frequency (MDF)

DOG NO.	CONTROL	MDF
1	5.0	5.5
2	4.3	5.5
3	5.2	6.0
4	5.1	6.0
6	5.0	6.7
7	4.6	6.0
8	4.5	6.0
9	5.0	5.5
10	5.5	6.0
11	5.1	6.0
12	4.8	5.5
13	5.5	7.5
14	4.5	5.5
15	4.3	6.0
mean $\pm$ S. D.	4.9 ± 0.4	6.0 ± 0.6 (C/MIN)

で 6.0 ± 0.6 回/分まで頻度をあげることができた。MDF 以下の頻度でのペーシングでは刺激とそれに対応する BER は 1 対 1 であった。しかし、徐々に刺激頻度をあげてゆくと 2 つの刺激に 1 つ

図 7. ペーシングの刺激間隔と BER 間隔の関係 2 例

横軸(x): 刺激間隔. 縦軸(y): BER 間隔. 縦棒: BER 間隔の標準偏差. 縦点線: 最も右側より, $y=x$ の関係が $y=2x$ に変わり, BER 間隔のばらつきが大きくなるペーシング刺激間隔及び順に左へその $1/2$, $1/3$ の刺激間隔.

の BER が対応してペーシングされる様になり, さらに刺激頻度をあげると 3つの刺激に 1つの BER が対応してペーシングされる. これを, 与えた刺激の間隔とそれによって発生する BER の間隔との関係として 2頭のイヌについて示したのが図 7である. MDF より少ない頻度での刺激, すなわち図 7 左では刺激間隔が 10 秒以上, 右では 8 秒以上の刺激で発生する BER の間隔は刺激間隔と一致し, 両者は $y=x$ の直線関係を示す. MDF に相当する刺激間隔よりもわずかに刺激間隔を短縮すると, すなわち左図では 9 秒, 右図では 7 秒にすると全くペーシングされず, BER 間隔は非常にバラツキが大きくなる. さらに刺激間隔を短縮すると刺激間隔の 2 倍の間隔でペーシングされるようになり, 刺激間隔と BER 間隔は $y=2x$ の直線関係になる. この関係は MDF の 2 倍の頻度よりさらに少し高い頻度に相当する刺激間隔に短縮するまで続く. すなわち, BER 間隔がバラツキを示した刺激間隔の半分の間隔, つまり左図では 4.5 秒, 右図では 3.5 秒の刺激間隔になるまで $y=2x$ の関係が保たれる. さらに刺激間隔を短縮すると左図では 4 秒間隔の刺激に対して BER 間隔が 12 秒, 右図では 3 秒間隔の刺激に対して BER 間隔が 9 秒でペーシングされたことから, 左図では 9 秒の $1/3$ の 3 秒, 右図では 7 秒の $1/3$ の約 2.3 秒の刺激間隔になるまでは $y=3x$ の直線関係が存在するものと考えられた.

図 7 の 2 例各例における MDF は次のようによみとり得る. すなわち, 左図の例においては, い

かにペーシング刺激の頻度をあげても誘発される BER の間隔は 10 秒以下にならないから, 6 回/分となる. 同様に右図の例では, ペーシングし得る最も短い BER 間隔は 8 秒であることから, MDF は 7.5 回/分となる.

本来の BER 間隔より長い刺激間隔では長時間のペーシングは困難であった.

6. 刺激頻度と phase lag の関係

Sarna ら (1972, 1973, 1974) は, 胃電気活動リズムの干渉の解釈にあたって, 両方向性弛緩発振器説を提唱しており, そこから位相 (phase) という概念が出ている. そして胃電気活動が非刺激時やペーシング時に尾側方向へ, また口側方向へ伝播してゆく時, 胃壁上のある距離をもった 2 点の記録電極にみられる BER 出現の潜時差を phase lag としている. この phase lag はペーシング可能な範囲において, ペーシング刺激頻度が高くなるほど延長することは Sarna ら (1973), 蔵本ら (1977) によって既に報告されている.

実際にこれを試みてみると, 図 8 に示したように刺激頻度を上昇させた時に単純に phase lag が延長を示さない. Sarna ら (1973) は 5 回/分~7 回/分のペーシング刺激頻度に関してこの関係がなりたつことを示したのみであり, 蔵本らの成績, すなわち 1.5~13 回/分の刺激頻度について検討した結果では, やはり著者が図 8 に示したように単純な phase lag の延長が示されていない. そこで著者は図 8 の刺激頻度と phase lag の関係に, 既に MDF のところでのべた考えを導入し

図 8. ペースング刺激頻度と記録電極間の位相の遅れの関係 2 例

横軸：ペースング刺激頻度。刺激部位は 2 例とも前庭部。縦軸：記録電極（体部と幽門近傍前庭部の電極で、間隔は左図のイヌでは 6.5 cm、右図のイヌでは 5.2 cm）の BER 間の位相の遅れ。縦棒：位相の遅れの標準偏差、点線：位相の遅れにバラツキのみられる 頻度の 2 倍の頻度。自発頻度は左図のイヌは 3.7 回/分、右図のイヌでは 5.5 回/分。

た。すなわち、数回/分のペースング刺激から頻度を増してペースング可能なことをみ、これ以上短い BER 間隔にはペースングされない刺激頻度 (MDF) を求め、この MDF をこえた放電間隔の著明なバラツキを示す頻度では phase lag も著明なバラツキを示すことを観察した。また、この頻度の 2 倍の頻度を図の点線で示した。標準偏差を示す実線から点線までの区間内では、刺激頻度の上昇に従って改めて最小の値から phase lag が延長する関係が明確に示された。

B. 粘膜側よりの電気刺激と漿膜側よりの記録

内視鏡直視下誘導の経験 (尾崎ら, 1977) から、粘膜側よりの電気刺激によってペースングが可能なものと考えた。開腹下で漿膜側より筋電図および収縮曲線を記録中のイヌに経口的に XGIF-2T を挿入し、鉗子孔を通した双極刺激電極によりペースングを行った (図 9)。

粘膜側よりの電気刺激によって体部 (BODY)、角部 (ANG)、前庭部 (ANT)、幽門近傍の前庭部 (PYL) の筋電図と前庭部の収縮がペースングされる過程を示したのが図 10 である。最下段に前庭部 (ANT) の単極誘導による筋電図を示した。以外の筋電図は双極誘導によった。刺激のアーチファクトは前庭部の単極誘導筋電図にのみ記録されている。刺激部位は確定できなかったが、得られた筋電図、殊に刺激停止後の休止期前後の

BER 発現における順序からみて、幽門近傍前庭部 (PYL) より更に尾側であったと推察される。ペースングは幽門近傍前庭部 (PYL) では上段図の 2 つ目、前庭部 (ANT) と角部 (ANG) ではそれぞれ 3 つ目、体部 (BODY) では 4 つ目からである。粘膜側よりの電気刺激によっても、漿膜側よりの電気刺激と全く同様にペースングされたといえる。

C. 粘膜側よりの電気刺激と記録

粘膜側からの電気刺激によって内視鏡直視下誘導で粘膜側より得た筋電図のペースングを試みた。図 11 の 1, 2 の双極電極のうち 1 を記録電極、2 を刺激電極とした場合、ペースングは尾側方向として記録され、1 を刺激電極、2 を記録電極とした場合は口側方向のペースングとして記録される。前者に相当するのが図 12A である。刺激と BER の間隔が一定になり、休止期のみられることから、ペースングされていたことがわかる。後者に相当するのが図 12B である。休止期は短く、あまり明確ではないが、刺激と BER の間隔が一定であること、休止期の前後で BER の正負逆転がみられることから、やはりペースングされていたことがわかる。このように粘膜側よりの電気刺激によって管内誘導筋電図がペースングされることが明らかとなった。

図 9. 粘膜側よりの刺激電極および漿膜側よりの記録電極配置図と刺激中の内視鏡像。写真下極から中央にかけて見られるのが刺激電極。

図 10. 粘膜側よりの刺激および漿膜側よりの記録時のペーシング
筋電図および収縮曲線の符号は既述と同様。上下の図は連続記録。矢印は伝播方向を示す。

図 11. 粘膜側よりの刺激電極および記録電極の配置図とその内視鏡像。

図 12. 粘膜側よりのペーシングおよび記録による筋電図。

図 A: 尾側方向へのペーシングの連続記録。矢印は休止期前後の BER を明示するためつけた。下線は休止期の期間を示す。図 B: 口側方向へのペーシングの連続記録。

IV. 考

イヌ胃の電気活動のペーシングに関しては、既に Kelly ら (1972), Sarna ら (1973), 蔵本ら (1977) の詳細な報告があるが、著者はペーシングの臨床応用のための基礎実験として開腹下のイヌでペーシングを追試し、さらに直視式胃十二指腸ファイバースコープを用いて外科的侵襲を加えないイヌの胃粘膜側からの電気刺激と筋電図の誘導によってペーシングが可能であることを示した。

臨床応用に際して、まず問題となるのは生体への影響、とくに心臓への電気刺激の影響である。Kelly ら (1972) は刺激電極が横隔膜または心臓の近くにある時、イヌは刺激によって落ちつきをなくしたとのべている。これが心臓に対する影響のためか、刺激そのものに対する不快感かは不明であるが、少なくとも心臓に対する影響は最小にしなければならない。そこで心電図を記録しながら単極刺激と双極刺激の比較を試みた。単極刺激の方が双極刺激よりも小さな電圧でペーシングできたが、双極刺激の方が心電図に影響が少なかった。刺激の方法としては心電図に影響の少ない双極刺激の方がより安全であると考えられた。

刺激の部位としては、双極刺激でも胃体上部ではペーシング閾刺激で時に心電図上に刺激の影響がみられることがあったが、角部より尾側では閾値をこえた刺激でも心電図に影響はなかった。これらから、胃体下部より尾側で閾値の双極刺激を行うことが心臓に対して最も安全性が高いと考えられた。このことは漿膜側からの刺激による推論であるが、臨床応用としての粘膜側からの刺激については更に検討が必要であろう。

ペーシング時の筋電図における刺激と惹起された BER との関係には心臓の電気活動との類似点が見いだされた。蔵本ら (1977) の報告と同様に、刺激電圧が高いほど刺激と惹起された BER の間隔が短くなったことや、Mobitz I 型、Mobitz II 型 (五十嵐, 1979) の不完全なペーシングは、刺激を心電図の P 波、BER を QRS 波とした房室伝導にたとえられるかもしれない。すなわち、高い刺激電圧のペーシングの場合が正常房室伝導に相当する。刺激電圧が低くなると刺激と BER の間隔が延長し、閾刺激になった時には第一度房室ブロックの状態である。ここでいう閾刺激とは、既

察

に「結果」でのべたような判定基準に合致して「ペーシングされた」と判定され、刺激と BER との一定の潜時関係が 10 個以上続く最小の強さの刺激とした。Sarna ら (1973) は以上の状態が 10 分以上継続することを条件とし、蔵本ら (1977) は 7~10 個以上の継続としている。十分に閾値に達していない電圧では刺激と惹起された BER の間隔が少しずつ延長し、ついには BER が欠如する Wenckebach 周期の Mobitz I 型房室ブロックや、刺激と BER の間隔は一定であるが突然 BER が欠如する Mobitz II 型房室ブロックと類似の状態がおこってくる。さらに刺激が小さくなると完全房室ブロックの状態となり、刺激と BER は全く関係なく出現するようになるのである。この時の BER はもちろん本来の BER である。この房室ブロックに相当する伝達障害の起源は、刺激が刺激電極部位の平滑筋の興奮をおこす過程にあるものと思われ、刺激電極部位の興奮が記録電極部位の平滑筋に伝達する過程で起こるものではないと考えられた。なぜならば、これらの不完全ペーシングは図 5 に示した様に刺激電極の尾側での記録においても口側におけると同様にみられるからである。Sarna ら (1973) はすべての例において人工ペースメーカーより尾側の BER がまずペーシングされ、そしてそれから電気活動の内因性頻度の高い口側の BER がペーシングされたとのべており、これは内因性頻度の最も高い発振器が他の発振器をリードする両方向性弛緩発振器の配列からなるコンピューターモデルとよく似た性質であるとしている。そして口側へのペーシングの波及に関して蔵本ら (1977) は、自然のペースメーカーからの本来の BER と惹起された BER が衝突し、2つの波の強さが等しく、互いに打消し合う所までが口側のペーシングの及ぶ範囲であるとしている。これらから、ペーシング BER を記録し得る記録電極のうちで最も口側にある電極部位から尾側の胃はすべて人工ペースメーカーの支配下にあり、本来のペースメーカーの影響は受けていないことになる。にもかかわらず、ペーシングされにくい口側方向への不完全ペーシングだけでなく、容易にペーシングされる尾側方向においても同じような時間関係で不完全なペーシングになることは、刺激電極部位における興奮の脱落によ

ることを示すのであろう。

福原 (1973) は、ネズミの胃の蠕動波が噴門直下の縦軸に直角をなす横断帯にほとんど同時に発生することを観察し、この輪状帯のどこかにある始発部位から非常に速やかに輪全体に波及するものと推定している。そこで著者は、体部前壁大彎側に植込んだ電極の直下の後壁大彎側に電極を植込み、両電極から記録された BER の位相が一致するイヌを作成した。そして前壁大彎側前庭部の 1 点からペーシングを開始すると、前壁と後壁の BER の変化の過程は全く同期しており、休止期の時間も一致していた。同じ横断帯に存在する前後壁の 2 点各々と、前壁の刺激部位との距離には相違があり、しかも伝播速度が遅い (白鳥ら, 1959) 体部では距離の差がより大きな伝達時間の差となりやすいにもかかわらず、このような結果を得たのは、胃の電気活動が長軸方向よりも短軸方向に非常に速く伝播されるためであろうと考えられた。すなわち、前壁の記録電極に対しては BER が長軸にそって伝播し、後壁の記録電極に対しては刺激電極と後壁の記録電極を結ぶ最短距離を伝播したと考えるよりも、むしろ BER が前壁を長軸にそって伝播する過程で輪状方向に非常に速い伝播を横断帯に行っていると考えた方が適当であろうと思われた。この考えは福原 (1973) の推定と同一線上にある。小腸では Kobayashi ら (1966) が輪状筋の伝播速度は縦走筋の 8 倍であったとしており、著者の考えを支持する報告であると考えられた。

著者の得た平均の MDF の 6.0 ± 0.6 回/分の値が Kelly ら (1972) の 8 回/分、蔵本ら (1977) の $6.8 \sim 9.5$ 回/分よりも小さく、Sarna ら (1973) の 6.98 回/分よりもなお小さいのは、急性実験であることと、実験の諸条件の差異によるものであろうと考えられた。この MDF に関して Kelly ら (1972) は、MDF をこえた自然のペースメーカー頻度の 2 倍の頻度で刺激すると、1 回おきの刺激でペーシングされることを記載している。著者は 1 秒ずつ刺激間隔を短縮することによって刺激頻度を上げてペーシングを行ってみた。刺激間隔と BER 間隔には図 7 に示したような関係がみられた。すなわち、MDF より少ない頻度でのペーシングでは刺激間隔と BER 間隔は $y=x$ の直線関係があった。刺激頻度を MDF をこえて高めて

ゆくと、 $y=2x$ の直線関係が成立した。これは MDF よりわずかに刺激頻度をあげた時に全くペーシングされない刺激頻度があり、その頻度をこえるとペーシングがおこりはじめ、MDF の 2 倍の頻度に達するまで続く。この関係から個々の胃は固有のペース・メーカーをもち、Sarna ら (1972, 1973) のいうように一連の発振器列の存在を仮定すると、その固有振動数からペーシング可能な頻度の範囲が決定され、刺激の頻度またはその整数分の 1 の頻度がペーシング可能な頻度に一致した時にペーシングされるのであると考えられる。Sarna ら (1973) は、MDF は BER の絶対不応期の持続時間と密接な関係をもち、BER 発現後の BER 間隔の 50~70% までの期間が絶対不応期に当たるといっている。著者の実験において、MDF 以上の頻度の刺激に際しては 1 つの BER をおこしたあとの刺激が絶対不応期に入ることになってしまうのであろう。これらの関係が MDF の整数倍の刺激の範囲でも同様におこるものと考えられる。

刺激の頻度と phase lag の関係は Sarna ら (1973)、蔵本ら (1977) の示したように頻度が増すと phase lag は増加した。しかし、意識下のイヌを用いて 1.5~13 回/分の範囲でこの関係を追求した蔵本ら (1977) の結果は 5~7 回/分の範囲でこの関係を示した Sarna ら (1973) の結果の様に解快ではない。著者も 5~20 回/分の範囲で検討してみると、蔵本ら (1977) と同様に単純な結果とはならなかった。ここでも著者は MDF に関して分析したと同様に、phase lag のバラツキを示した頻度の整数倍の頻度でこの結果を区切ってみた。図 8 に示したように、各区分では Sarna ら (1973) の示した結果と全く同様に刺激頻度が増加すると phase lag が増加した。刺激頻度の増加が phase lag を増加させる原因については Sarna ら (1973) の両方向性弛緩発振器説による説明がある。すなわち、放電サイクルの早期ほどペーシング電位をおこすのに必要な刺激閾値は高くなり (すなわち、相対不応期)、ある点より早く刺激が入っても絶対不応期のためにペーシング電位はおこせない。刺激頻度の増加は放電サイクルの早期に刺激が入るようになり、刺激閾値の上昇に伴って同じ大きさの刺激は相対的に小さな刺激になっていることになるというものである。このように

して刺激が小さくなると直接ペーシングされる範囲が狭くなり、しかも刺激が平滑筋の興奮を引き起こすのに時間がかかる。そのために刺激部位から離れた記録部位に興奮が伝播するのに時間がかかり、phase lagが増加するものと考えられた。MDFをこえての頻度刺激に対するphase lagの関係も全く同様に説明される。

消化管の電気刺激の方法は、粘膜刺激、筋層刺激、経皮的刺激が報告されている。Bilgutayら(1963)は、X線検査、自然排気時間から、このうちで粘膜刺激が最も有効であったとしている。また、熊谷(1966)はこれらの方法をすべて試み、そのうちで消化管全体に運動亢進をおこし得たのは粘膜刺激であったが、その臨床成績は満足すべきものではなかったとのべている。いずれの方法にしても彼らの用いた刺激条件はペーシング可能なものではないので、いわゆる通電による一過性の消化管運動の亢進であったものと思われる。著者は本研究において、漿膜側より行ったペーシングと同様なことが粘膜側からも可能であることを確認するために、漿膜側より単極および双極誘導をおこないながら経口的に内視鏡を挿入してその鉗子孔より刺激電極を胃壁に刺入し、ペーシングを試みた。この方法によっても漿膜側より記録された筋電図はペーシングされ、良好な結果が得られた。この実験結果から、粘膜側からの刺激により粘膜側からの誘導で記録された筋電図のペーシングにおいても、ペーシングは局所にのみおこなったのではなく、まさしく胃電気活動全体がペーシングされたのであるということが示唆されよう。

この粘膜側よりのペーシングで問題になるのは胃壁に刺入した刺激電極の深さである。刺入した

電極の深さによっては粘膜刺激にも筋層刺激にもなり得る。しかし、電極は十分刺入されており、筋層刺激と考えられた。ここでさらに問題となるのは輪状筋層を刺激したか縦走筋層を刺激したかである。Bortoff(1961)は、ネコ小腸の徐波は縦走筋から記録できるが輪状筋からはスパイクだけしか記録できないとし、Kobayashiら(1966)は筋線維を通して縦走筋から輪状筋へ徐波が伝わるとのべている。また、Bortoff(1965)、Bortoffら(1970)は、徐波は電気緊張的に縦走筋から輪状筋に伝わるとしている。これらのことから、胃では縦走筋層に刺入されていなければペーシングされないのかどうかは興味のあるところであり、検討を要するが、今回の実験では刺入した電極の深さについては検討されなかった。そしてペーシングに際しては、単極および双極誘導の記録上に刺激のアーチファクトが最も大きく記録される深さを選んだ。

この粘膜側よりのペーシング効果はさらに、粘膜側からの誘導である、いわゆる内視鏡直視下誘導においても導出可能であった。このことから、心臓に対する安全性が確認されれば容易に臨床の場で胃筋電図のペーシングを行い、その発効を確認できることが明らかになった。

この報告に示した胃粘膜側よりのペーシングはヒト胃運動の生理学および病態生理の研究の発展に寄与するものと思われる。そして、赤坂ら(1979)の示したような留置電極の設置が胃において容易となった時、薬物による収縮のコントロールと併用することによって各胃病態の改善にも大いに役立つものと考えられた。

V. ま と め

麻酔下急性実験により、漿膜側よりの電気刺激によるイヌ胃平滑筋電気活動のペーシングを行い、さらに内視鏡直視下において粘膜側からのペーシングを行って得られた結果は次のようなものである。

- 1) ペーシングに際しては、単極刺激よりも双極刺激の方が心電図に対する影響が少なかった。
- 2) ペーシングの判定には、刺激と惹起されたBERの間の潜時が一定となることが必要条件であるが、刺激中止後の休止期の出現が最も有用

であった。口側方向へのペーシングではさらにBER波形の正負逆転の存在が加わる。

3) 刺激、殊に閾下の弱刺激と惹起されたBER系列の関係は、心臓における房室伝達と同様の関係として理解し得ることが多かった。

4) BERのペーシングによって、収縮もペーシングされ、収縮頻度は刺激頻度と一致していた。

5) 胃前壁大彎側の1点からペーシングを行うと、本来のBERの位相が一致する大彎側前後壁

の点では時間的ずれがほとんどなくペースングされた。また、刺激中止後の休止期の期間や本来の BER の出現過程も同期していた。これらのことは、胃の電気活動の伝播は長軸にそって興奮が伝わる過程で、各々の点から横断帯（横軸方向）に非常に速い興奮の伝播がおこっているものとして解釈された。

6) 14 頭のイヌにおける平均 MDF（最大ペースング頻度）は 6.0 ± 0.6 回/分であった。個々の胃には平滑筋の絶対不応期によってペースング可能な頻度があるものと考えられ、MDF 以下の頻度による刺激がペースング可能であった時、刺激の間隔 (x) と BER 間隔 (y) の間には $y=x$ の直線関係が成立した。MDF をこえた刺激頻度では、MDF の 2 倍の頻度になるまでは $y=2x$ の直線関係となった。

7) ペースング頻度をあげると、胃壁上離れた 2 点各々における BER 間の phase lag（位相のずれ、潜時の差）は増加し、先人の結果と一致した。この関係は MDF 以下の頻度の区間、MDF

をこえて 2 倍の MDF の頻度になるまでの区間の各々の区間内でも成立することが新しく確められた。

8) 粘膜側からの電気刺激によって、粘膜側よりの誘導筋電図のペースングが可能であった。このペースングがごく狭い範囲のものか広範囲に及ぶものかに関して、粘膜側からの電気刺激によって漿膜側から体部～前庭部のペースング筋電図が誘導可能であったことから、粘膜側よりのペースングは広範囲のものと推定された。これらのことから、内視鏡直視下での粘膜側よりのペースングの臨床応用への可能性が示唆された。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜った恩師及川俊彦教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、終始御指導ならびに御協力をいただいた本学附属病院検査部尾崎忠弘博士に深謝し、また、研究に御協力をいただいた第二生理学教室白石義光助手、船守博美技官に心から謝意を表します。

なお、本論文の要旨は第 22 回日本平滑筋学会総会において報告した。

文 献

- 赤坂裕三ら (1979). 大腸運動に関する臨床的検討—留置用針電極の試作—日平滑筋誌 **15**: 181-183.
- Berger, T., Kewenter, J. & Kock, N.G. (1966). Response to gastrointestinal pacing: Antral, duodenal and jejunal motility in control and postoperative patients. *Ann. Surg.* **164**: 139-144.
- Bilgutay, A.M. et al. (1963). Gastrointestinal pacing: A new concept in the treatment of ileus. *Ann. Surg.* **158**: 338-347.
- Bortoff, A. (1961). Slow potential variations of small intestine. *Am. J. Physiol.* **201**: 203-208.
- Bortoff, A. (1965). Electrical transmission of slow waves from longitudinal to circular intestinal muscle. *Am. J. Physiol.* **209**: 1254-1260.
- Bortoff, A. & Sachs, F. (1970). Electronic spread of slow waves in circular muscle of small intestine. *Am. J. Physiol.* **218**: 576-581.
- 福原 武 (1973). 消化管運動のメカニズム. 21 頁, 文光堂, 東京.
- 五十嵐正男 (1979). 不整脈の診かたと治療. 75 頁, 医学書院, 東京.
- 伊藤 漸 (1976). Extraluminal strain gage force transducer の作製と慢性植込. 日平滑筋誌 **13**: 33-43.
- Kelly, K.A. & La Force, R.C. (1972). Pacing the canine stomach with electric stimulation. *Am. J. Physiol.* **222**: 588-594.
- Kobayashi, M., Nagai, T. & Prosser, C.L. (1966). Electrical interaction between muscle layers of cat intestine. *Am. J. Physiol.* **211**: 1281-1291.
- 熊谷達夫 (1966). 電気刺激の消化管運動におよぼす影響. 日平滑筋誌 **2**: 111-119.
- 蔵本守雄ら (1977). 胃平滑筋電気活動のペースング. 日平滑筋誌 **13**: 131-139.
- Mills, R.G. & Taylor, G.S. (1971). Studies of intestinal slow wave activity with a double sucrose gap apparatus. *Life Sci.* **10**: 347-353.
- Moran, J.M. & Nabseth, D.C. (1965). Electrical stimulation of the bowel: A controlled clinical study. *Arch. Surg.* **91**: 449-451.
- 尾崎忠弘ら (1977). 内視鏡的胃平滑筋筋電図誘導法の基礎的研究. 日平滑筋誌 **13**: 253-254.
- Quast, D.C., Beall, A.C. & DeBailey, M.E. (1965). Clinical evaluation of the gastrointestinal pacer. *Surg. Gynecol. Obstet.* **120**: 35-37.
- Sarna, S.K., Bowes, K.L. & Daniel, E.E. (1976). Gastric pacemakers. *Gastroenterology* **70**: 226-231.
- Sarna, S.K. & Daniel, E.E. (1973). Electrical stimulation of gastric electrical control activity. *Am. J. Physiol.* **225**: 125-131.

- Sarna, S.K. & Daniel, E.E. (1974). Threshold curves and refractoriness properties of gastric relaxation oscillators. *Am. J. Physiol.* **226**: 749-755.
- Sarna, S.K., Daniel, E.E. & Kingma, L.R. (1972). Simulation of the electric-control activity of the stomach by an array of relaxation oscillators. *Am. J. Dig. Dis.* **17**: 299-310.
- 白鳥常男ら (1959). 胃の筋電図学的研究. 東北医誌 **60**: 885-891.
- Specht, P.C. & Bortoff, A. (1971). Electrical entrainment of intestinal slow waves. *Fed. Proc.* **30**: 609.

(1980 年 9 月 22 日受付)