

## 新しい小児の消化管機能検査法を目指して

— 肛門管誘発電位から脊髄磁気刺激まで —

新潟大学大学院医歯学総合研究科

小児外科学分野

窪田正幸

**Search for the New Diagnostic Tools for the Gastrointestinal Function in Children  
From the Anal Canal Evoked Potential to Spinal Magnetic Stimulation Techniques**

**Masayuki KUBOTA**

*Division of Pediatric Surgery*

*Department of Reproductive and Transplant Medicine*

*Niigata University Graduate School of*

*Medical and Dental Sciences*

### Abstract

It is mandatory to explore the new diagnostic tools in order to gain a new insight into a variety of gastrointestinal pathologies in the field of pediatric surgery. For that purpose, we applied the technique of somatosensory evoked potential to analyze the afferent nervous system from the anal canal. Magnetic spinal stimulation technique was also used in children to examine the efferent pathway from the sacrum to the external anal sphincter. These studies revealed some important findings in the understanding of pathophysiology of chronic constipation and anorectal malformations. Further application of recent sophisticated modalities such as repetitive magnetic stimulation or PET will be promising for future investigation.

**Key words:** Evoked potential, Magnetic stimulation, Chronic constipation, Anorectal malformation, Gut-brain functional interaction

**Reprint requests to:** Masayuki KUBOTA  
Division of Pediatric Surgery  
Department of Reproductive and  
Transplant Medicine  
Niigata University Graduate School of  
Medical and Dental Sciences  
1-757 Asahimachi-dori,  
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科小児外科学分野  
窪田正幸

表 1 小児消化管運動不全症

|                               |
|-------------------------------|
| 上部消化管                         |
| 食道閉鎖症術後                       |
| GER (Gastroesophageal reflux) |
| Gastric dysrhythmia           |
| 下部消化管                         |
| ヒルシウスプルング病とその類縁疾患             |
| 直腸肛門奇形 (鎖肛)                   |
| 慢性便秘                          |
| 二分脊椎, 神経因性膀胱                  |

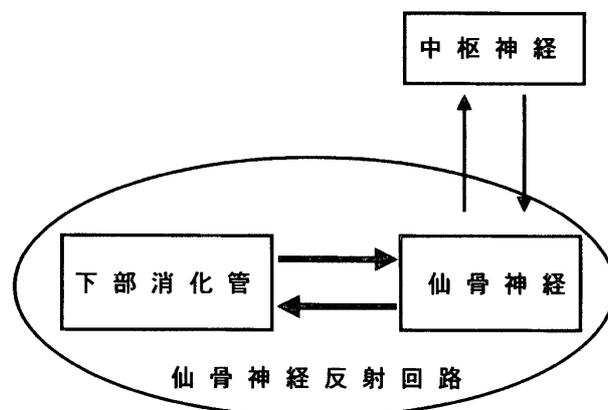


図 1 Gut-Brain functional interaction

腸管は、内在性の神経性運動調節機構により基本的な腸管運動能を有しているが、高次には中枢神経系の調節を受け、複雑で精細な腸管運動が営まれる。下部消化管においては仙骨神経による調節機構が極めて重要な働きをしており、この神経性反射回路が障害されると、便秘などの排便障害が発生する。

## はじめに

小児外科では、多種多様な消化管運動不全症を扱うため、消化管運動は重要な研究テーマとして組織学的または生理学的研究が進められてきました。消化管運動不全症を、上部と下部消化管にわけた場合(表 1), 上部消化管では、食道閉鎖術後の食道運動機能異常はよく知られた現象で、手術時に不可避的に発生する迷走神経障害に起因するとされています。また、胃食道逆流現象 (GER: Gastroesophageal reflux) は、下部食道括約筋を含めた逆流防止機構の破綻により発生し、食道を引き上げて吻合する食道閉鎖症では程度の差はあるものの必発する合併症ですが、正常新生児でも括約筋機構の発育が未熟なため、種々の程度の GER が認められます。また、胃の運動異常に起因する gastric dysrhythmia も、種々の消化器手術後に認められ、術後の回復を遅らせる大きな要因となっています。

一方、下部消化管に注目した場合、ヒルシウスプルング病は典型的な機能的腸管運動不全症ですが、その類縁疾患と総称される腸管神経節細胞の欠損を伴わない多種多様な下部消化管運動不全症があります。発生頻度はヒルシウスプルング病の 10~100分の 1 程度に少ないものの、食道を含めた全消化管が広範に障害されている場合が多く、自然軽快しない場合は治療に難渋し小腸移植の適応となることがあります。また、直腸肛門奇形 (鎖肛) は、形態的な消化管発生異常ですが、病型

が高度の場合は、排便に必要な仙骨神経のドライブによる大腸の強収縮運動 (GMC: Giant Motor Complex) が障害されており、先天的仙骨神経機能不全の存在が考えられています。また、慢性便秘は我々が日常扱うことの多い疾患ですが、二分脊椎や神経因性膀胱合併例に代表される仙骨神経機能異常例においても頑固な便秘が出現することはよく経験するところです。

従って、消化管運動機能異常の病因検索には、特に下部消化管においては仙骨神経との機能的連関を検索する必要があり、仙骨をさらに高次に支配している中枢神経との機能連関も重要な課題です(図 1)。しかし、これらを検索する方法は成人においても極めて限られ、小児においては、種々の制限からほとんど手つかずに残ってきた領域でした。そこで、小児における客観的で新しい消化管機能検査法の開発を目指して、誘発電位や磁気刺激法などの臨床応用を行い、いくつかの興味深い知見を得ることができました<sup>1)-3)</sup>。今回の講演では、それらのまとめと、新しい消化管機能検査法の展望を紹介したいと思います。

## 肛門管誘発電位

### 1) 大脳誘発電位とその記録法

誘発電位は、種々の感覚神経を刺激した際にその感覚路で惹起される神経性反応で、知覚神経刺激に対する体性感覚誘発電位、音刺激に対する聴性脳幹反応、光刺激による視覚誘発電位などに分類されています。これらの反応は、脳波、心電図、筋電図などの生体内で常時発生している電気現象に比べて微弱な反応で、通常の記録法ではこれらの電気現象にマスクされ、同定することは困難です。平均加算法は、これらの微弱な電気現象を検出するための方法で、通常刺激を100～200回程度繰り返し、一定の潜時で発生する反応は加算することにより増幅され、ランダムに発生する現象は逆に相殺され消失してゆきます。この100～200回平均加算した結果得られた反応を2回以上記録し、どの記録にも再現性をもって出現する反応を誘発電位と定義しています。

### 2) 肛門管刺激による大脳誘発電位

そこで、消化管から中枢神経への感覚神経路を検査する方法として、体性感覚誘発電位の手法を応用し、消化管の中でも感覚神経の分布密度の高い肛門管を電気刺激した際の、脊髓・頭部誘発電位記録を検討いたしました。

慢性便秘症12例と排便障害のない年齢分布の対応した18人の小児との比較検討を行いました。最初に、知覚神経機能を比較検討する目的で、下肢後脛骨神経刺激による脊髓・頭部誘発電位を両群で比較しましたが、脊髓並びに頭部誘発電位は両群共に全例で記録でき、馬尾神経伝導速度並びに頭部誘発電位発生潜時にも差はなく、両群で下肢知覚神経機能に差はないという結果でした。

一方、肛門管部誘発電位に関しては、次のような下肢誘発電位とは異なる特徴が明らかとなりました。1) 両群ともに誘発電位が記録されたのは大脳誘発電位のみで、脊髓誘発電位は記録できませんでした。この理由としては、後脛骨神経に分布する知覚神経は単一の有髄感覚神経で脊髓後索を走行しますが、肛門管に分布する神経は無髄神経も含む多種類の神経線維より構成され、各神経

線維の伝導速度が異なるため微弱な神経活動電位の位相がずれることと、伝導路としては脊髓側索を走行するため、記録部位と直角方向に電位が発生するためと考えられます。2) また、大脳誘発電位が記録されたのは、記録時に眠剤を使用しなかった5歳以上の症例に限られていました。4歳以下の乳幼児では、患者の協力を得られないために眠剤を使用し就眠下で記録を行いましたが、再現性ある記録は出現せず、意識レベルが肛門管刺激誘発電位の発生に重要な因子であることも判明いたしました。3) また、記録された反応は、下肢の反応に比べ緩やかで時間経過の長い反応で、下肢との感覚受容野が異なることを示唆しているものと考えられました。

一方、慢性便秘症例における検討では、5歳以上の眠剤を使用しなかった7例においても、誘発電位の出現が認められたのは2例のみで、発生頻度が著明に低下していました。さらに、反応が出現した2例においても、その発生潜時は100msec以上と、コントロールでは全例100msec以下であったのに比べ延長していました。これらのことは、慢性便秘症例では、肛門管感覚神経の受容能が低下していることを意味するものと考えられ、大腸の運動機能異常だけが慢性便秘症の原因ではないことを、強く示唆する所見でした。

## 脊髓磁気刺激

### 1) 磁気刺激法の歴史

Barkerは1986年、大容量のコンデンサーを介して高圧電流を円形コイルに通電し強力な磁気パルスを発生させる方法で、電気ではなく磁気で大脳を刺激できることを報告いたしました<sup>4)</sup>。大脳を頭皮より電氣的に刺激しようとした場合、軟部組織よりも8～15倍高い電気抵抗を有する骨組織が妨げとなりますが、磁気は骨組織を通過するため骨の影響をうけずに大脳を刺激することができます。磁気を発生させるコイルに関しては、刺激の方向性と局在に優れた8の字型コイルがその後開発され<sup>5)</sup>、さらに磁気刺激法が広く臨床応用されるようになりました。

## 2) 磁気刺激法の特徴

現在の磁気刺激法では全ての神経要素が刺激されるわけではなく、比較的口径の大きい有髄神経のみが選択的に刺激されるため、痛覚神経は刺激されにくく、痛みを伴わず刺激できる大きな利点を有しています。また、磁気パルスは骨による影響を受けませんが、磁気パルスが組織を通過するさいに発生する電流は、骨の形状や組織の性状に大きく影響され、椎骨では椎間孔領域に集中するとされ、脊髄刺激の場合は、主に神経根領域が刺激されるとされています。しかし、仙骨部では、脊髄円錐部のような髄液で満たされた領域と馬尾神経との境界面も刺激することができるとされています。

## 3) 小児外科領域における応用

陰部神経機能評価には、外肛門括約筋の terminal motor latency を評価する方法が一般的に用いられてきました。陰部神経を刺激する方法は、直腸内に刺激電極を挿入し直腸壁ごしに陰部神経を電気刺激する方法で、この方法には成人と異なり小児ではいくつかの大きな問題点があります。一つは、刺激電極と記録電極との距離が成人より短いことで、筋電図記録が刺激のアーチファクトを受けやすい点で、特に括約筋機能の低下した症例では刺激強度をあげる必要があり、微弱な反応を同定しにくくなります。また、陰部神経の走行に沿った適切な刺激部位を見つけることが良好な記録を得る上で重要ですが、反応が減弱している例では、この確認が困難となります。従って、直腸肛門奇形症例のように、先天的に反応が減弱している場合には、その評価に支障を来すこととなります。

## 4) 直腸肛門奇形症例における検討

直腸肛門奇形症例では、病型が重篤であるほど先天的な括約筋の発育不良が画像検査で至適されていますが、単に筋肉の発育不良であるのか、もしくは陰部神経の機能低下を伴っているかは明らかにされていません。また、手術の際に括約筋機能を最大限温存することが手術の要点ですが、実際の手術侵襲に関しては正確に評価する方法がなく検討されていませんでした。また、術後排便機

能が長期にわたる経年的改善を示すことは、臨床的によく経験されるところですが、括約筋の経年的発育に関しても明らかにされていませんでした。

そこで、これらの点を明らかにする目的で、脊髄磁気刺激法を用いて直腸肛門奇形症例の陰部神経機能解析を行いました。刺激には8の字コイルを使用し、腰椎と仙骨部で刺激を行い、外肛門括約筋筋電図の導出は、術前は表面皿電極にて、術後は自作の肛門管記録電極にて肛門縁より記録いたしました。

まず、コントロールとした排便機能の正常な小児では、脊髄刺激に対し全例良好な外肛門括約筋の収縮が誘発され、仙骨部刺激で最大収縮反応が記録されました。一方、中間位もしくは高位型の直腸肛門奇形5例では、術前の検討において脊髄刺激に対して全例反応が記録されたものの、潜時は約5割程度延長し、振幅も2割程度に著明に減弱し、しかも最大反応は腰椎部に認められ、仙骨で反応が認められたのは1例のみでした。これらの結果は、直腸肛門奇形症例では、先天的な括約筋の筋原性障害の他に、神経原性障害を伴っていることを明らかにするものでした。

次に、同じ症例を手術前後で比較した場合、振幅ならびに潜時において有意差なく、現在施行している手術法では、括約筋への侵襲は問題ない範囲に押さえられているという結果でした。また、個々の症例で手術前後の変化を検討した場合、術後に振幅の増加している症例も認められ、術後の括約筋発達の可能性も示唆されました。また、術後長期経過観察例での検討結果では、振幅、潜時ともにコントロールと術前検査値との間に位置し、経年的に括約筋機能が改善していることが、明らかとなりました。

## 今後の展望

脊髄磁気刺激法に関しては、仙骨神経を刺激した際の大腸運動の変化を観察することも目的の一つで、直腸肛門部の4点持続内圧記録法を行い、仙骨部の磁気刺激を加えた際の反応を検討しましたが、単発刺激では有意な変化は発生せず、高頻

度で刺激する必要性が明らかとなりました。現在、国内機種で高頻度磁気刺激が可能な機種はありませんが、海外では既に実用化されています。最近の報告では、ヒトにおいて仙骨を頻回磁気刺激した際に、直腸内圧の上昇と直腸内に挿入したバルーンが排泄されたとの興味深い報告がなされています<sup>6)</sup>。これらの研究はまだ臨床応用できるレベルには至っていませんが、医療機器のめざましい進歩を考えた場合、小型の磁気刺激装置が、排便機能異常の治療に用いられる日も、早晚訪れるかもしれません。

また、腸管に刺激電極を埋め込んで、腸管運動をペースングする試みも始まっています<sup>7)</sup>。PET (Positron Emission Tomography) も、腸管から中枢神経系への求心路の研究に応用され、新たな側面を明らかにしています<sup>8)</sup>。これらの研究により、徐々に Brain-Gut Interaction が明らかにされてくるものと思われます。

#### おわりに

消化管に分布する神経節細胞の個数は、大脳に分布する神経節細胞と同程度といわれ、複雑で精巧無比な運動が無意識に営まれています。消化管は、中枢神経と関連した高次な神経節調節機能を持ちながら、研究においては今まで取り残された感がありましたが、今回紹介したような先進器機が消化管に豊かな言葉をもたせ、新たな疾病の理解と治療戦略の展開が生まれてゆくものと期待しております。

謝辞：本研究は、九州大学大学院医学研究院小児外科学教室において水田祥代教授の御指導のもとに行われたもので、水田祥代教授より賜りました多大なる御尽力と

御指導にたいし、この場をかりて深甚の謝意を表します。

#### 参考文献

- 1) Kubota M, Suita S and Kamimura T: Abnormalities in visceral evoked potentials from the anal canal in children with chronic constipation. *Surgery Today* 27: 632-637 1997.
- 2) 窪田 正幸, 水田 祥代: 慢性便秘の病態生理—特に誘発電位より—. *小児外科* 32: 259-264 2000.
- 3) Kubota M and Suita S: Assessment of the sphincter muscle function before and after posterior sagittal anorectoplasty using a magnetic spinal stimulation technique. *J Pediatr Surg* 37: 617-622 2002.
- 4) Barker AT, Jalinous R and Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1: 106-1107 1985.
- 5) Ueno S and Hiwaki O: Spinal reflex evoked by a pair of opposing pulsed magnetic fields. *J Appl Physiol* 69: 6019-6021 1991.
- 6) Shafik A and El-Sibai O: Effect of magnetic stimulation on the contractile activity of the rectum in humans. *Amer Surgeon* 66: 491-494 2000.
- 7) Mintchev MP, Sanmiguel CP, Amaris M and Bowes KL: Microprocessor-controlled movement of solid gastric content using sequential neural electrical stimulation. *Gastroenterology* 118: 258-263 2000.
- 8) Ladabaum U, Monoshima S, Hasler WL, Cross D, Chey WD and Owyang C: Gastric distension correlates with activation of multiple cortical and subcortical regions. *Gastroenterology* 120: 369-376 2001.