

## 鍼通電刺激がラット胃運動に及ぼす影響について -自律神経と末梢求心路に関する検討-

池田 和久

明治鍼灸大学大学院 鍼灸臨床医学 (外科学)

**要旨：**鍼通電刺激がラット胃運動に及ぼす効果への自律神経系と末梢求心路の関与を検討した。腹部刺激は胃内圧を低下、後肢刺激は上昇させた。腹部刺激による胃内圧低下は、腹腔神経節の切断や交感神経遮断薬のグアネチジンとプラゾシン ( $\alpha_1$ 受容体遮断薬) 投与により抑制された。一方ヨヒンビン ( $\alpha_2$ 受容体遮断薬) 投与により内圧が著しく低下し、刺激によりさらに低下した。プロプラノロール ( $\beta$ 受容体遮断薬) は胃内圧低下反応に影響しなかった。後肢刺激による胃内圧の上昇は、迷走神経切断により内圧自体が著しく低下し、刺激による反応も消失した。副交感神経遮断薬のアトロピン (ムスカリン受容体遮断薬) とヘキサメトニウム (ニコチン受容体遮断薬) 投与により胃内圧上昇は抑制された。また鍼通電刺激の末梢求心路は、求心性神経の切断とカプサイシン投与下で、腹部刺激による胃内圧の低下、後肢刺激による上昇が抑制された。

以上より腹部刺激は、交感神経の  $\alpha_1$  受容体を介し、後肢刺激は迷走神経のニコチンとムスカリンの受容体を介する反応であることがわかった。またこの反応は、カプサイシン感受性神経線維 (C, A $\delta$ ) を求心路とすることが示唆された。

### I. はじめに

鍼灸や電気刺激などの体性刺激が痛みや運動器疾患だけでなく内臓機能、或いは免疫能など、さまざまな生理的な機能に影響を及ぼすことはよく知られている。とくに消化管機能への影響については、臨床的に食道アカラシア<sup>1, 2)</sup>などの消化器疾患や消化器手術後<sup>3)</sup>、抗ガン剤投与後<sup>4)</sup>などにおける嘔気や腹満感、下痢などの症状に対して有効であることが報告されている。また一方では、その作用機序について様々な実験的研究が行われ、なかでも胃運動に関しては数多くの検討が行われている<sup>5-11)</sup>。これまでのヒトや実験動物を用いた検討により胃運動に対する鍼灸刺激や電気刺激の効果は、体幹部への刺激は運動を抑制し、四肢への刺激は運動を亢進することが示されている<sup>5-8)</sup>。その機序については、麻酔下ラットでの神経切断や神経の活動電位の検討により胃運動の抑制反応は交感神経が、亢進反応には副交感神経が関与することが報告されている<sup>5-7)</sup>。しかし、これらの刺激がどのような自律神経系の伝達過程を介して、効果器官への影響を発現するかについ

ては不明な点が多い。

また鍼灸刺激や電気刺激の求心路に関しては、末梢神経活動の記録<sup>12)</sup>や鎮痛効果<sup>13)</sup>、開口反射<sup>14-16)</sup>などを指標に求心路について調べた研究によると、A $\beta$ が伝導するという報告や<sup>14)</sup>、A $\delta$ やC線維が関与するという報告<sup>15, 16)</sup>がある。胃運動への鍼通電刺激の求心路に関しては、腹部鍼通電刺激による胃運動の抑制性反応は主にC線維が、足蹠への鍼通電刺激による興奮性反応はA線維とC線維が関与することが示されている<sup>7)</sup>。このように胃運動は従来より腹部刺激では抑制され、四肢への刺激は亢進するが、その反応性の違いの一因として自律神経系あるいは末梢求心路の相違が大きく関係していると考えられている。

本研究は、鍼通電刺激がどのような神経伝達過程を介して自律神経系の効果器官に影響を及ぼしているのかを明らかにする目的で、自律神経の神経切断と遮断薬の投与を行い検討した。また体性刺激の末梢求心路について検討するために求心性神経の切断とカプサイシン投与を行い検討した。

平成12年12月1日受付、平成13年1月5日受理

Key Words : 鍼通電刺激 Electro-acupuncture stimulation, 麻酔下ラット Anesthetized rat, 交感神経遮断薬 Sympathetic blocking drugs, 副交感神経遮断薬 Parasympathetic blocking drugs, カプサイシン Capsaicin  
 †連絡先：〒629-0392 京都府船井郡日吉町 明治鍼灸大学大学院 鍼灸臨床医学

## II. 実験材料及び方法

### 1. 実験の方法

実験にはウィスター系雄性ラット（8～14週齢，200～430g）88匹を用いた。実験動物は一定の換気，恒温室で自由に飲水，食餌摂取にて環境順応させるため一週間以上飼育した。実験には18時間以上の絶食を行った後に使用した。麻酔は1.5%ハロセンで吸入麻酔後，ウレタン1.1g/kgを腹腔内投与して行った。呼吸管理は，頸部を正中切開して，気管カテーテルを挿入し気道を確保した後，人工呼吸器（シナノ製作所）にて呼吸を約90回/分，1回換気量10cc/kgに維持した。さらに体温を体温維持装置（室町機械）にて直腸温37.5度に保持した。血圧測定は，大腿動脈にカテーテルを挿入し，動脈圧を動脈圧トランスデューサー（TP400T，日本光電）で測定し，ポリグラフ（AP641G，日本光電）にて連続記録した。心拍数は血圧波より心拍数タコメーター（AT601G，日本光電）を用いて測定し，同様に連続測定した。

胃内圧記録は，腹部正中を約5cm切開し，胃幽門輪より約2cm肛門側の十二指腸に小切開を加え，バルーン（直径約1.5-2.0cm）を胃内に挿入した。バルーンを圧トランスデューサー（45362，日本電気三栄）に接続してポリグラフ（Transducer AMP LN6682，日本電気三栄），MacLab8s（AD Instruments）に接続し，コンピューター（PowerBook165C，アップルコンピューター）にてモニターした。同時にペンレコーダー（RTA-1200，日本光電）にも経時的に記録した。また，十二指腸には腸液排出用のドレーンを挿入した。

### 2. 鍼刺激方法及び刺激部位

刺激方法は，直径0.3mm（30号），長さ40mmのステンレス鍼（セイリン化成）を使用した。鍼通電刺激は，電気刺激装置（SEN3201，日本光電）にIsolator（SS104J，日本光電）を接続して行った。刺激条件はパルス幅0.5msecの単方向性矩形波にて，刺激頻度20，100Hz，刺激強度5mA，7mAと変えていずれも30秒間行った。

刺激部位は，腹部は剣状突起と恥骨結合の中間点より左外方3-4cmの部位，背部は第13胸椎棘突起の左外方1-2cmの部位，後肢は左前脛骨筋に行い，各部位に鍼を5mm間隔，深さ5mmで直刺して通電した。

### 3. 自律神経遮断の方法

これまでの報告より<sup>5-7)</sup>，腹部鍼通電刺激は交感神経系が，後肢鍼通電刺激は副交感神経系が関与することが指摘されていることから，それぞれの神経系の関与について神経切断と神経遮断薬を用いて検討した。尚，神経遮断薬の投与量はBojo<sup>17, 18)</sup>，Holzer<sup>19)</sup>の報告を参考にした。

#### A. 交感神経切断，副交感神経切断の方法

交感神経の切断（腹腔神経節切断）は，まず腹部を正中切開した後，手術用顕微鏡下にて左右の腎臓の間で下大静脈を確認し，その左方に沿って通る腹大動脈を剥離剖出した。その後腹大動脈から腹腔動脈への分岐部を確認し，その周囲の腹腔神経節を血管に沿って剥離し切断した。また，副交感神経の切断（迷走神経切断）は，腹部を正中切開した後，手術用顕微鏡下にて横隔膜下で食道-胃接合部の迷走神経前幹と後幹を確認し切断した。

#### B. 交感神経遮断方法

交感神経はノルアドレナリン作動性神経により効果器にある $\alpha_1$ 受容体， $\alpha_2$ 受容体， $\beta_2$ 受容体を介して胃の機能を調整している。このことから神経伝達物質であるノルアドレナリンの放出抑制薬であるグアネチジン，効果器接合部に存在する $\alpha$ ， $\beta$ 受容体に結合して遮断する受容体遮断薬としてプラゾシン，ヨヒンビン，プロプラノロールを用いた。

a. グアネチジン（ノルアドレナリン神経遮断薬：Sigma）はHolzer<sup>19)</sup>の報告に従い，全量66mg/kgを2回に分けてエーテル麻酔下で背部皮下投与した。実験16時間前に44mg/kg，実験2時間前に22mg/kgを投与した。グアネチジンは0.9%生理食塩水に溶解して使用した。

#### b. $\alpha$ ， $\beta$ 受容体遮断方法

Bojo<sup>17)</sup>の報告に従い至適濃度としてプラゾシン（ $\alpha_1$ 受容体遮断薬：和光純薬）は0.15mg/kg，ヨヒンビン（ $\alpha_2$ 受容体遮断薬：和光純薬）は1mg/kg，プロプラノロール（ $\beta$ 受容体遮断薬：和光純薬）は1mg/kgを投与量とした。プラゾシンは5%メタノール溶液に溶かし，ヨヒンビンとプロプラノロールは0.9%生理食塩水に溶解して使用した。これらの受容体遮断薬は鍼通電刺激15分前に右大腿静脈より投与した。

#### C. 副交感神経遮断方法

副交感神経は，コリン作動性神経によりニコチ

ン受容体や効果器の平滑筋や分泌腺に存在するムスカリン受容体を介して、胃運動を促進し、緊張を高め、胃酸の分泌を促進している。このことから受容体遮断薬としてアトロピン、ヘキサメトニウムを用いた。

Bojo<sup>15)</sup>の報告に従いアトロピン(抗コリン薬、ムスカリン受容体遮断薬：和光純薬)は0.25mg/kg、ヘキサメトニウム(神経節遮断薬、ニコチン受容体遮断薬：Sigma)は20mg/kgを投与量とした。アトロピンとヘキサメトニウムは0.9%生理食塩水に溶解して使用した。遮断薬の投与は鍼通電刺激15分前に右大腿静脈より投与した。

D. 鍼通電刺激の求心路の遮断

体性刺激の末梢求心路について検討するために求心性神経の切断とカプサイシンを用いた。カプサイシンの薬理作用は、無髄神経であるC線維や投与条件によっては有髄神経のAδ線維を神経変性させる。このことから鍼通電刺激の末梢求心路にC線維やAδ線維の関与を検討するために成熟ラットへ投与を行った。

a. 求心性神経の切断方法

求心性神経は、腹部鍼通電刺激について第5から第13胸神経を第5から第13胸椎棘突起の外方約1cmの部位で両側切断し、後肢鍼通電刺激につ

いて大腿神経と坐骨神経を左下腿部にて切断して行った。

b. カプサイシン投与の方法

カプサイシン(和光純薬)投与は、Holzerの方法<sup>19)</sup>に準じて行った。実験の10-14日前に全量122mg/kgを3回に分けて行った。1日目に24mg/kg(午前)と49mg/kg(午後)、2日目に49mg/kgをエーテル麻酔下で背部皮下投与して行った。カプサイシンの効果は、投与前後のテールフリックテストと実験前に1%カプサイシンを目に滴下して瞬目反射の有無にて評価した。

カプサイシンは、10%Tween80, 10%ethanol, 80%生理食塩水に溶解して使用した。

4. データ処理の方法

得られた胃内圧変化の波形は、A/Dコンバーター(Mac Lab8s, AD Instruments)を介して、コンピューターに取り込まれた。なお、データのサンプリングは2.5msec毎に行った。データの解析は波形解析ソフトChart3.6(Mac Lab8s付属, AD Instruments)を用いて行った。データの比較は刺激前60秒と、刺激中30秒、刺激後効果がみられた30秒を合わせた60秒間の平均胃内圧を検討した。データの表示は、無処置群のベースラインを100%にして、鍼通電刺激単独の効果、

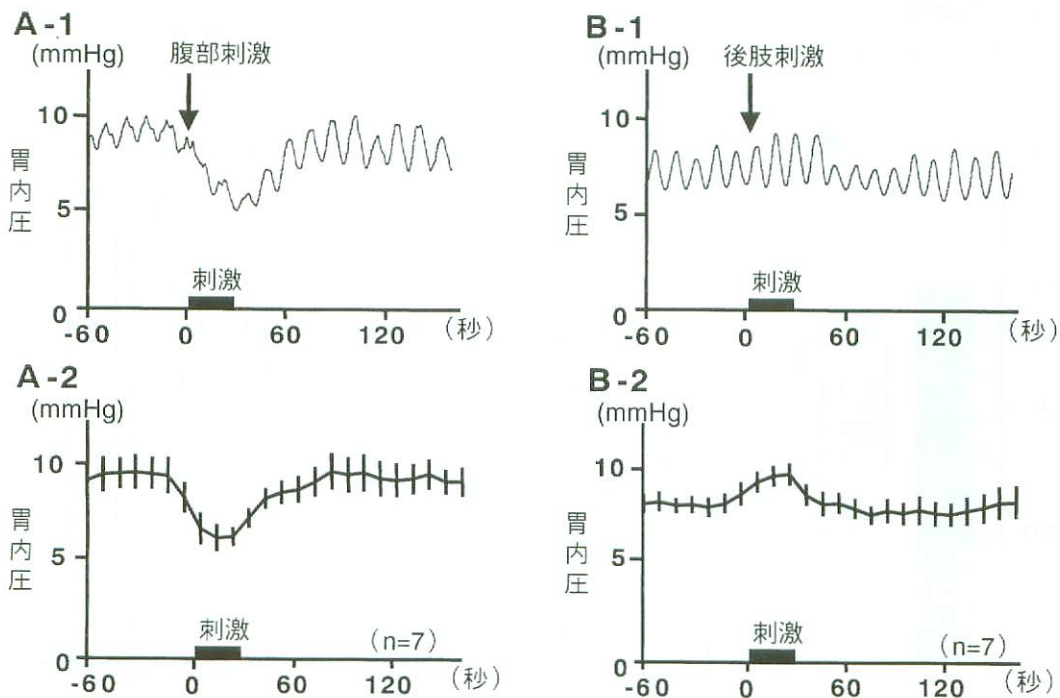


図1. 鍼通電刺激が胃運動に及ぼす影響

上段(図A-1, B-1)は、原波形を示している。下段(図A-2, B-2)は、原波形より10秒ごとの内圧の平均をグラフ化したものである。mean±SEで表示。

自律神経遮断単独による影響と自律神経遮断した状況での鍼通電刺激の効果についてそれぞれの変化率を求め、 $\text{mean} \pm \text{SE}$ で示した。統計処理は、鍼通電刺激前後の比較をWilcoxon検定を用いた。対照群と自律神経遮断下での鍼通電刺激の効果についてはMann-Whitney検定により行った。統計ソフトはStat View 5.0 (SAS Institute)を使用した。

### Ⅲ. 結果

#### 1. 鍼通電刺激が胃運動に及ぼす影響 (図1-A, B)

上段は、胃内圧の原波形を示す。刺激前は、1分間あたり5~6回の蠕動運動が観察され、腹部刺激により胃内圧が低下し、後肢への刺激により胃内圧の上昇が観察された。

下段は、原波形より10秒ごとの内圧の平均をグラフ化したものである。腹部刺激では低下し、後肢刺激では上昇する反応が刺激中30秒間および刺激後も30秒以上にわたり持続することが観察された。このことからデータの比較は刺激前60秒と、刺激中30秒、刺激後効果がみられた30秒を合わせた60秒間の平均胃内圧を検討した。

#### 2. 鍼通電刺激の部位、刺激条件を変化させたときの胃内圧の変化 (図2)

図2は、鍼通電刺激の条件の刺激部位、刺激強度、刺激周波数をそれぞれ変えて行ったときの胃

内圧の変化を示している。

腹部刺激は、刺激強度が5mAより7mAのほうが、刺激周波数は20Hzより100Hzのほうが胃内圧を低下させた。腹部と同じデルマトーム領域である背部への刺激もまた刺激強度、刺激周波数に依存して低下反応が観察された。一方後肢刺激は胃内圧を上昇させ、刺激の強度、周波数を上げるに伴って上昇反応を増強させた。

以上より、腹部、背部刺激は胃内圧を低下させ、後肢刺激は胃内圧を上昇させる反応であり、刺激強度、刺激周波数依存性に増強することがわかった。

次にこの胃内圧の低下反応および上昇反応について最も反応が顕著にみられた鍼通電刺激の条件である100Hz、7mAについて自律神経系の関与について検討した。

#### 3. 鍼通電刺激が胃運動に及ぼす影響への自律神経系の関与について (図3, 4, 5)

##### (1) 自律神経切断の影響 (図3)

腹部鍼通電刺激 (図3-A) は、無処置群にて刺激前の胃内圧のベースラインを100%とすると胃内圧が $68.7 \pm 2.8\%$ まで有意に低下した ( $p < 0.001$ )。

腹腔神経節の切断は、ベースラインを $90.1 \pm 5.2\%$ へと低下させたが無処置群と比較して有意な差ではなかった。神経切断後の鍼通電刺激の効果は、 $88.5 \pm 5.2\%$ でほとんど変化なく、無処置

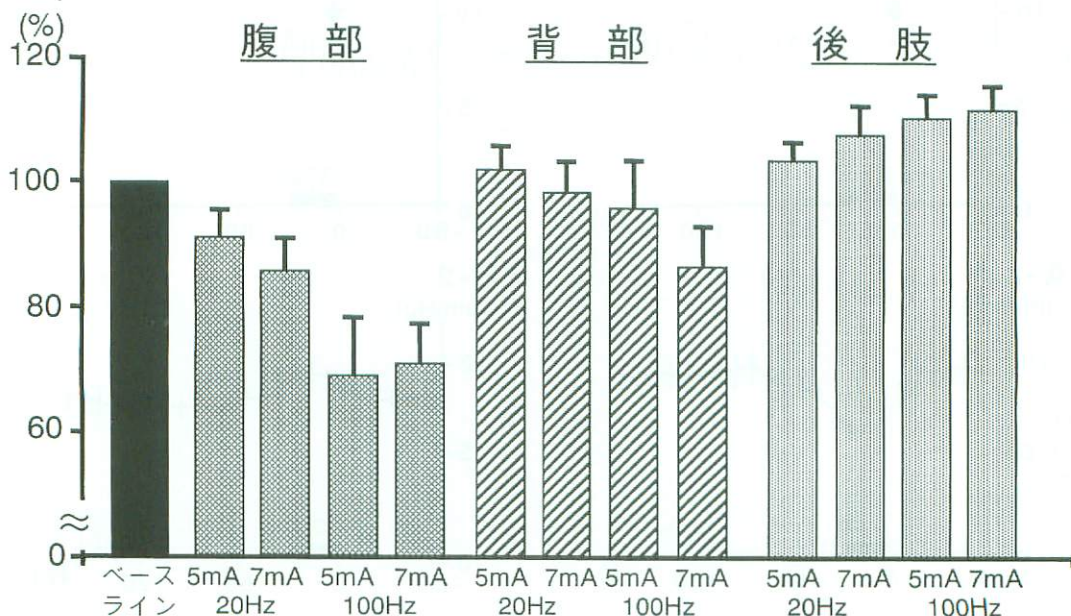


図2. 鍼通電刺激の部位、刺激条件を変化させたときの胃内圧の変化

腹部、背部、後肢へ刺激周波数、刺激強度を各々変化させた時の胃内圧の変化。mean ± SEで表示。

群と比較して有意に低下反応が抑制された ( $p < 0.01$ ).

一方、後肢鍼通電刺激 (図3-B) の迷走神経切断の影響は、無処置群では  $114.8 \pm 2.0\%$  ( $p < 0.001$ ) まで胃内圧の上昇が認められたが、迷走神経の切断により胃は弛緩状態となり胃内圧が  $52.5 \pm 8.4\%$  まで著しく低下した. これに後肢への鍼通電刺激を行っても、胃内圧の上昇は認められなかった.

上記の結果から、腹部鍼通電刺激による胃内圧の低下には、交感神経 (腹腔神経) が、後肢鍼通電刺激による胃内圧上昇には副交感神経 (迷走神経) が関与していることがわかった.

(2) 腹部鍼通電刺激による胃内圧低下反応への交感神経遮断薬投与の影響 (図4)

無処置群では刺激前の胃内圧のベースラインを100%とすると腹部鍼通電刺激により胃内圧が  $68.7 \pm 2.8\%$  まで有意に低下した ( $p < 0.001$ ).

グアナチジン投与下 (図4-A) では、投与による胃内圧への影響は無処置群のベースラインを100%とすると胃内圧の変化は  $101.5 \pm 6.4\%$  で投薬による影響は観察されなかった. しかし、腹部鍼通電刺激の効果は、胃内圧の低下反応が無処置

群では約32%低下したのに対してグアナチジン投与下では約10%までしか抑制されず低下反応が有意に抑制された ( $p < 0.05$ ).

$\alpha_1$  受容体について、遮断薬のプラゾシン投与下 (図4-B) では胃内圧が  $123.0 \pm 14.8\%$  の上昇傾向を示すものの無処置群のベースラインと比較して有意な差は認められなかった. 鍼通電刺激の効果は、胃内圧の低下反応がプラゾシン投与下では約14%までしか抑制されず無処置群と比較して有意に低下反応が抑制された ( $p < 0.01$ ). 一方、 $\alpha_2$  受容体は、遮断薬であるヨヒンビン投与下 (図4-C) では、投薬により胃内圧が  $57.9 \pm 8.9\%$  まで著しく低下して、鍼通電刺激を行うとさらに低下させた ( $p < 0.05$ ).

$\beta$  受容体について  $\beta$  受容体遮断薬のプロプラノロールを用いて検討したところ (図4-D)、投薬により胃内圧が  $87.8 \pm 11.9\%$  まで低下する傾向を示したが、無処置群のベースラインと比較して有意な差は認めなかった. 腹部鍼通電刺激による胃内圧の変化は  $74.4 \pm 15.9\%$  まで低下し、無処置群と同じ程度であったことから、腹部刺激の胃内圧の低下反応に  $\beta$  受容体の関与は認められなかった.

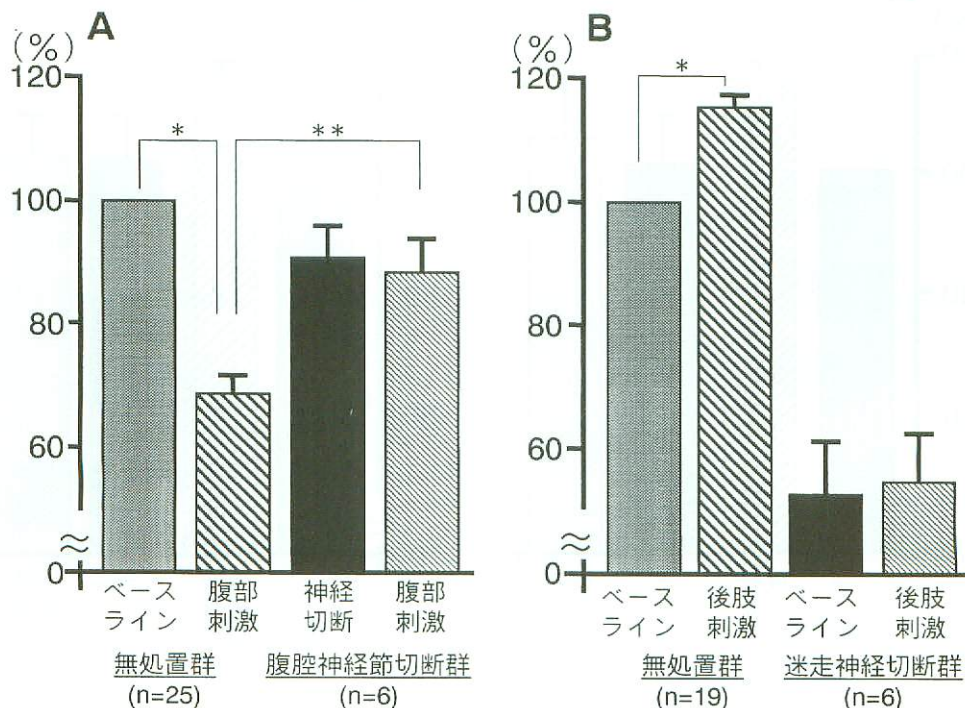


図3. 鍼通電刺激による胃内圧反応への自律神経切断の影響

(A) 腹腔神経節切断群 (B) 迷走神経切断群 n=個体数, mean  $\pm$  SE で表示, \* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ .

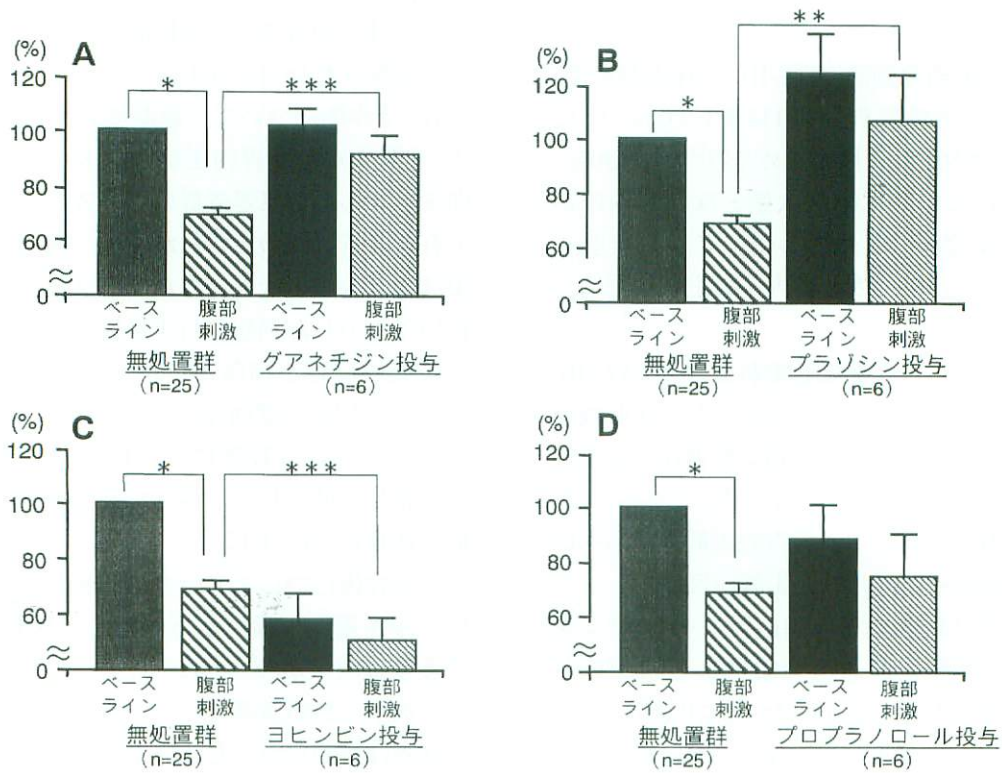


図4. 腹部鍼通電刺激による胃内圧低下反応への交感神経遮断薬の影響

(A) グアネチジン投与群 (B) プラゾシン投与群 (C) ヨヒンビン投与群 (D) プロプラノロール投与群  
 n=個体数, mean±SEで表示, \*p<0.001, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.05.

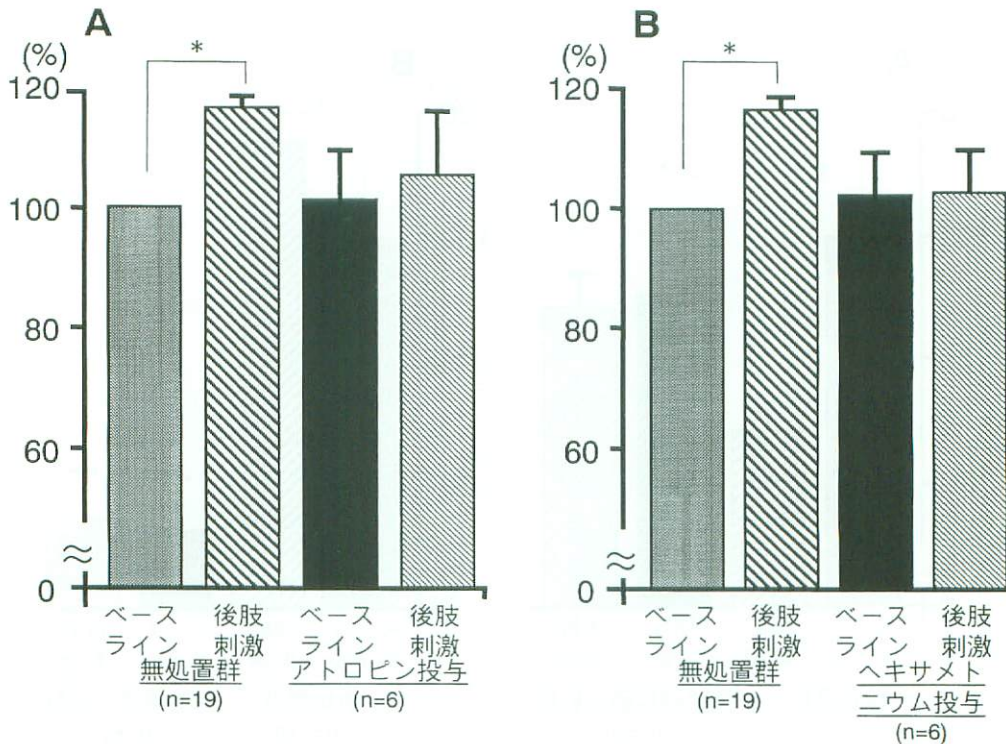


図5. 後肢鍼通電刺激による胃内圧上昇反応への副交感神経遮断薬の影響

(A) アトロピン投与群 (B) ヘキサメトニウム投与群 n=個体数, mean±SEで表示, \*p<0.001.

(3) 後肢鍼通電刺激による胃内圧上昇反応への副交感神経遮断薬投与の影響 (図5)

無処置群では刺激前の胃内圧のベースラインを100%とすると胃内圧が114.8±2.0%まで有意に上昇した (p<0.001).

ムスカリン受容体遮断薬のアトロピン投与下 (図5-A) では、投薬による胃内圧への影響は101.0±7.9%でほとんど認められず、後肢鍼通電刺激により胃内圧が105.2±9.4%と上昇傾向が認められたが無処置群と比較するとわずかであった。またニコチン受容体遮断薬であるヘキサメトニウム投与下 (図5-B) では、投薬による胃内圧への影響は102.2±6.8%と認められず、また後肢鍼通電刺激による胃内圧の変化も102.8±6.7%で上昇反応は観察されなかった。

4. 鍼通電刺激の末梢求心路の検討 (図6, 7)

求心性神経の切断による胃内圧の影響 (図6) は、胸神経切断後は99.4±5.1%, 大腿神経と坐骨神経の切断後は100.2±3.8%で観察されなかった。

腹部鍼通電刺激 (図6-A) について無処置群は、刺激により胃内圧が68.7±2.8%まで有意に低下した (p<0.001) が、胸神経の切断後は、98.6±

6.6%と低下反応が観察されず、無処置群と比較して有意に低下反応が抑制された (p<0.001).

一方、後肢鍼通電刺激 (図6-B) は、無処置群では114.8±2.0% (p<0.001) まで胃内圧の上昇が認められたが、大腿及び坐骨神経の切断後は、102.4±3.8%と上昇が観察されず、無処置群と比較しても有意に上昇反応が抑制された (p<0.01).

またカプサイシン投与下 (図7) では、まず胃内圧への影響はベースラインが100%に対して腹部刺激群104.2±6.0% (図7-A), 後肢刺激群94.7±7.2%で共に認められなかった (図7-B). 腹部への鍼通電刺激は、無処置群においては胃内圧が69.4±3.6%まで有意に低下したが、カプサイシン投与群はこの胃内圧の低下反応が87.1±8.1%で抑制された (p<0.05). 一方、後肢鍼通電刺激は、無処置群では胃内圧が108.2±3.8%まで上昇が認められたが、カプサイシン投与後では97.4±7.1%で上昇反応は認められなかった。

IV. 考察

鍼灸療法や電気療法などの物理療法は様々な疾患や症状に対して用いられている。生体へのこのような刺激が自律神経系や内分泌系、免疫系に影

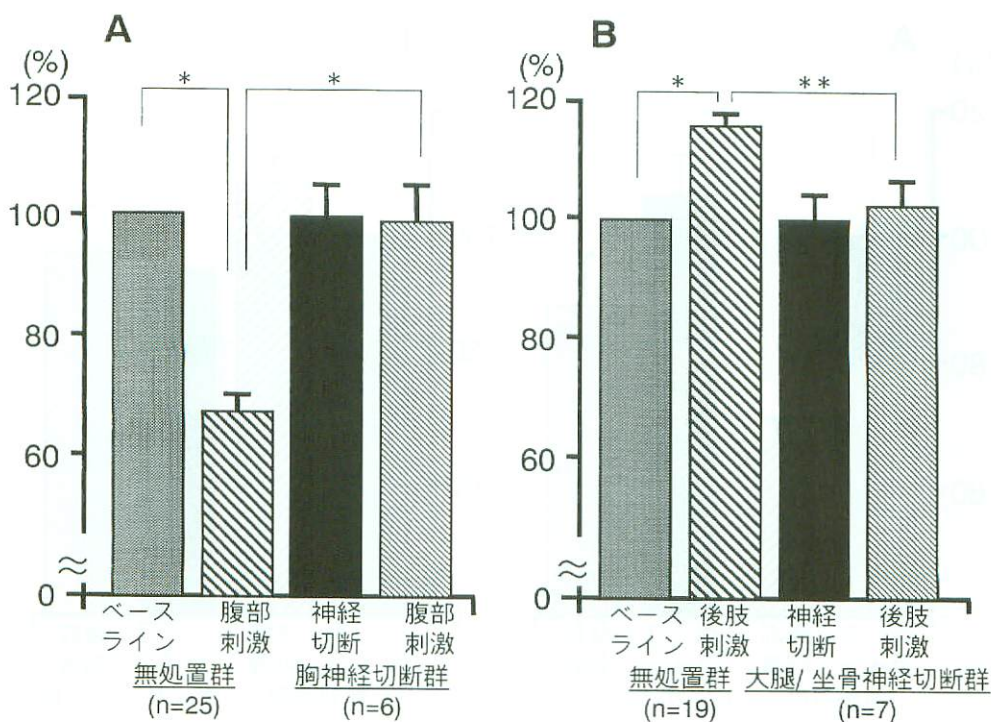


図6. 腹部鍼通電刺激及び後肢鍼通電刺激の末梢求心路切断の影響

(A) 胸神経切断群 (B) 大腿及び坐骨神経切断群 n=個体数, mean±SEで表示, \*p<0.001, \*\*p<0.01.

響を及ぼして、生体の調節機能を高める作用を持つことが数多く報告されている。またその作用機序に関する研究は、ヒトでの臨床研究や小動物を用いた基礎的研究が行われ、鎮痛や自律神経、免疫系など様々な方面より明らかにされつつある。この中でも自律神経系に関する研究は体性-内臓反射との関連において心臓、胃、小腸、膀胱等で詳細な検討が行われ、刺激による反応がどのような経路を介して発現されているか解明されつつある。

これまでの胃の機能に対する鍼灸刺激や電気刺激の効果については、人や動物での基礎的研究が運動<sup>5-11)</sup>や酸分泌<sup>20-23)</sup>、血流<sup>24)</sup>を指標にして検討されている。胃運動についてはピンチ刺激や鍼刺激で腹部への刺激では抑制、四肢への刺激では促進されること、酸分泌や血流は四肢への刺激により促進されることが報告されている。Sato<sup>5)</sup>やKametani<sup>6)</sup>らは、麻酔下ラットにおいて神経の切断や活動電位の記録による検討から、腹部刺激による胃運動の抑制反応は交感神経が、四肢刺激による胃運動の亢進反応は副交感神経を遠心路とする反応であることを報告している。本実験でも交感神経切断により腹部刺激による胃内圧低下

反応が抑制され、迷走神経の切断により後肢刺激による胃内圧上昇反応が消失したことから、胃運動への効果の発現に自律神経系の関与が示された。

しかし、どのような自律神経の経路を介して効果器の胃運動を調節するのかは不明であった。そこで本実験では自律神経遮断薬を用いて自律神経系の伝達過程について検討した。交感神経は、ノルアドレナリン作動性神経により効果器の $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_2$ 受容体に作用して胃の機能を調整することから<sup>25, 26)</sup>、これらの受容体の役割について検討するために受容体遮断薬の投与を行った。交感神経遮断薬のグアネチジン投与は、腹部刺激による胃内圧低下反応を抑制した。 $\alpha$ 受容体の関与について、 $\alpha_1$ 受容体遮断薬のプラゾシン投与は低下反応を抑制したが、 $\alpha_2$ 受容体遮断薬のヨヒンピンは投与により胃内圧を著しく低下させ、刺激によりさらなる低下反応が観察された。このことから、腹部刺激の胃運動への効果の発現は、神経伝達物質であるノルアドレナリンが $\alpha_1$ 受容体を介して引き起こされ、 $\alpha_2$ 受容体は関与しない可能性が示唆された。 $\alpha_2$ 受容体遮断薬のヨヒンピン投与による胃内圧の低下反応については、受容体の遮断により $\alpha_2$ 受容体の生理的作用である

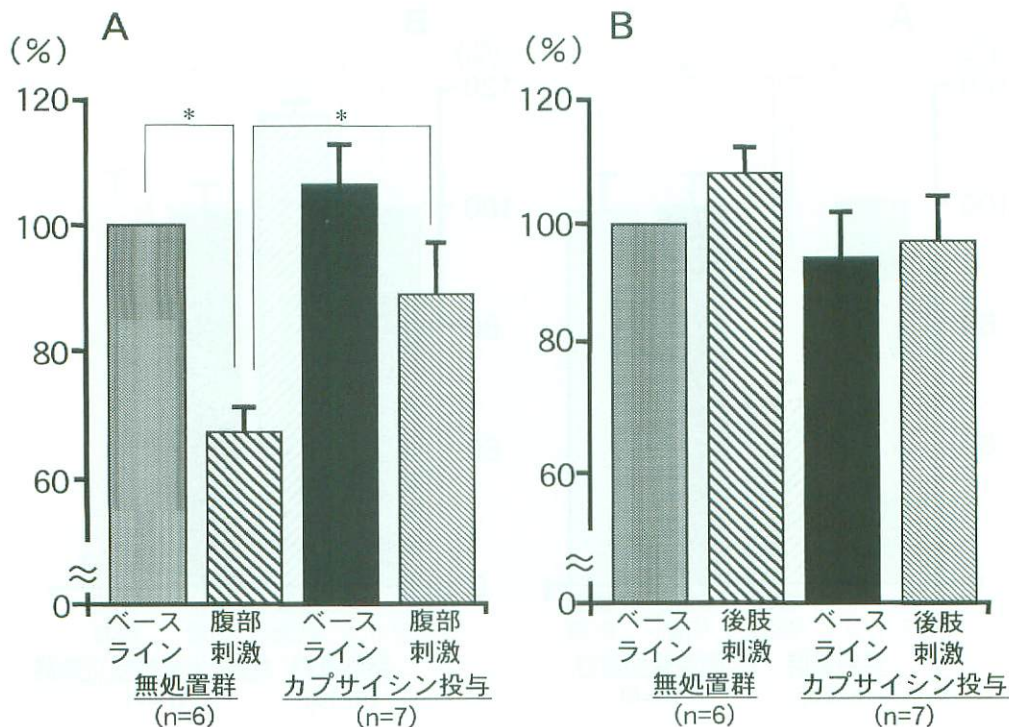


図7. 鍼通電刺激による胃内圧反応へのカプサイシン投与の影響

(A) 腹部刺激群 (B) 後肢刺激群 n=個体数, mean±SEで表示, \*p<0.05.



ノルアドレナリンの遊離抑制作用が減弱し、その結果神経終末でのノルアドレナリンの遊離が促進されたため、交感神経の緊張が高まり、刺激前のベースラインを低下させ、刺激によりさらに胃内圧を低下させたものと考えられる。また $\beta_2$ 受容体の関与は、プロプラノロールを用いて検討したところ腹部刺激による胃内圧の低下反応が無処置群と同じ程度に観察されたことから、ほとんど影響がないものと考えられた。本実験により腹部刺激による胃内圧の低下反応は交感神経が関与し、神経終末の $\alpha_1$ 受容体を介して引き起こされている可能性が示唆された。これと類似した結果をBojoら<sup>17)</sup>が、麻酔下ラットへの痛み刺激が胃運動を低下させ、その機序として交感神経終末の受容体の $\alpha_1$ と $\beta_2$ 受容体が関与することを報告している。今回の実験では $\beta_2$ 受容体の関与は認められなかったが、今後、刺激部位や刺激方法の検討と共に、自律神経遮断薬の投与量を変えて検討を加える必要があると考えている。

次に、後肢刺激による胃内圧の上昇反応への副交感神経の関与について迷走神経切断と遮断薬を投与して検討した。副交感神経は、コリン作動性神経により伝達物質であるアセチルコリンが自律神経節のニコチン受容体や胃の効果器のムスカリン受容体に作用して運動や胃酸分泌を促進する<sup>25, 26)</sup>。このことから後肢鍼通電刺激による胃内圧の上昇反応について、迷走神経の切断及びニコチン受容体とムスカリン受容体の遮断薬の投与を行った。迷走神経の切断により胃内圧は著しく低下し後肢刺激による上昇反応も消失した。さらにムスカリン受容体遮断薬のアトロピンやニコチン受容体遮断薬のヘキサメトニウム投与下では後肢刺激による上昇反応が抑制された。これまで四肢への刺激による胃運動の亢進反応には迷走神経の関与が報告されているが、神経伝達過程については不明であった。本実験により後肢鍼通電刺激による胃内圧の上昇が迷走神経の興奮によりニコチン受容体とムスカリン受容体を介して引き起こされる可能性が示された。

このような皮膚や筋への鍼刺激や通電刺激などの体性刺激が反射的に胃運動を変化させる効果は、他の腹腔臓器でも報告されている。心機能に関しては、ヒトの心拍数が鍼刺激により一過性に減少し<sup>27, 28)</sup>、この減少反応がアトロピン及びプロプ

ラノロール投与にて抑制されたことから、迷走神経の興奮と交感神経の $\beta$ 作動系の抑制の両方を介して起こることが報告されている<sup>27)</sup>。またKimuraらは<sup>29)</sup>、麻酔したラットで自律神経の活動電位の記録から体性-心臓反射は交感神経の関与が大きいことを示している。一方、免疫系についてLundebergら<sup>30)</sup>は、ラットにおける実験で鍼刺激が脾臓での抗体産生能を増強し、この反応が $\beta$ 受容体遮断薬で抑制されたことからこのような免疫反応が交感神経を介して引き起こされることを報告している。さらに野口ら<sup>31)</sup>は筋血流に関して鍼刺激によって起こる血流増加反応は $\alpha$ 受容体を介する反応であることを報告している。このことから鍼刺激や鍼通電刺激によって引き起こされる生体反応は、心臓や血流などの自律神経反応ばかりでなく、免疫反応や内分泌系にも影響し、これらの反応に自律神経系が重要な役割を担っている可能性を示している。しかし、本実験では鍼通電刺激による胃運動への自律神経の伝達過程は、交感神経の $\alpha_1$ 受容体や副交感神経のニコチン受容体やムスカリン受容体が関与していることを示したが、心機能や免疫反応では $\beta$ 受容体が関係することから刺激に対する反応が生体の各部位や臓器で異なっている可能性が示唆される。その要因としては、加えられる刺激や刺激部位、脊髄や中枢レベルでの種々の調節機構が複雑に関与しているために、効果器側での応答の多様性を生じてくるのではないかと考えられる。

一方、鍼通電刺激が胃運動に及ぼす影響について末梢の求心路について求心性神経の切断とカプサイシン投与による求心性神経の遮断により検討した。その結果、腹部鍼通電刺激による胃内圧低下反応は、胸神経切断によって消失し、後肢鍼通電刺激による胃内圧上昇反応は大腿神経と坐骨神経の切断によって消失した。さらにカプサイシン投与により、腹部刺激による胃内圧低下反応及び後肢刺激による胃内圧上昇反応が抑制された。このことから鍼通電刺激による胃運動の反応は神経反射によるもので、刺激の求心路はカプサイシン感受性の感覚神経である可能性が示唆された。このことから麻酔下ラットの腹部鍼通電刺激による胃内圧低下反応は感覚神経を求心路に交感神経を遠心路とする反応で、後肢鍼通電刺激による胃内圧上昇反応は迷走神経を遠心路とする体性-自律

神経反射に基づく反応であると考えられる。

このような鍼灸刺激や電気刺激による皮膚や筋、或いは内臓機能への効果の発現機序に関する末梢の求心路についての研究は、多くの研究が行われている<sup>7, 12-16)</sup>。ヒトの末梢神経の活動記録<sup>12)</sup>や開口反射<sup>15, 16)</sup>による検討では、体性刺激に関与する求心性神経線維はA $\delta$ とC線維であることが報告されている。また山口ら<sup>7)</sup>は、鍼通電刺激による胃運動への効果について、求心性神経の活動電位の記録から腹部刺激による胃運動抑制反応は主にC線維、足蹠鍼通電刺激による興奮反応はA線維のみあるいはA線維とC線維の両方を求心路とする反応であることを報告している。今回実験で使用したカプサイシンは、成熟ラットへの全身投与により細い線維や多くの無髄の神経線維が選択的に機能消失を引き起こすことが知られている<sup>32, 33)</sup>。鍼や灸、電気刺激での末梢求心路に関しては、本実験では神経線維の種類まで特定することは出来なかったが、カプサイシン感受性の神経線維にA線維の一部とC線維が含まれることから、山口らの報告の結果と一致するものと考えられる。

これまで体性刺激の自律神経系への影響については、ラットでの神経切断や神経の活動電位の記録によりどのような神経が関与するのか検討されてきたが、神経伝達の過程については不明であった。本実験では、自律神経遮断薬を用いてこの点について示すことができた。今回は、薬物投与を大腿静脈より行ったため循環系や内分泌系など全身性に影響を及ぼしている可能性があり、今後本実験で得られた結果が胃のみに特異的な反応であるか否か、遮断薬の硬膜外分節投与や局所投与により検討していく必要があると考えている。

## V. 結 語

鍼通電刺激がラット胃運動に及ぼす自律神経系の関与を自律神経遮断薬を用いて検討した。その結果、腹部鍼通電刺激による胃内圧低下反応は交感神経が関与し、ノルアドレナリン作動性神経により、伝達物質のノルアドレナリンが $\alpha_1$ 受容体に作用して引き起こされることがわかった。一方、 $\alpha_2$ 、 $\beta_2$ 受容体の関与については認められなかった。また後肢鍼通電刺激による胃内圧上昇反応は迷走神経を介する反応で、伝達物質であるアセチルコリンがニコチン受容体やムスカリン受容体に

作用して発現している可能性が示唆された。

また鍼通電刺激の末梢の求心路についてカプサイシンを用いて検討した。腹部刺激による胃内圧の低下反応及び後肢鍼通電刺激による胃内圧の上昇反応が共に抑制されたことから、カプサイシン感受性の神経線維(C, A $\delta$ )を求心路とする反応であることが示唆された。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究の遂行に際し、終始御指導と御校閲を賜りました恩師明治鍼灸大学外科学教室咲田雅一教授に深甚なる謝意を表します。そして適切なる御教示を頂いた、同第三生理学教室川喜田健司教授、岡田薫助手、同病理学教室広瀬眞理講師、同臨床鍼灸医学教室仲西宏元講師、岩昌宏助手、今井賢治助手に心から感謝の意を表します。

## 参考文献

- 1) Chang FY, Chey WY, Ouyang A : Effect of transcutaneous nerve stimulation on esophageal function in normal subjects-evidence for a somatovisceral reflex. *Am J Chin Med*, 24 : 185-192, 1996.
- 2) Guelrud M, Rossiter A, Souney PF et al : Transcutaneous electrical nerve stimulation decreases lower esophageal sphincter pressure in patients with achalasia. *Dig Dis Sci*, 36 : 1029-1033, 1991.
- 3) al-Sadi M, Newman B, Julious SA : Acupuncture in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 52 : 658-661, 1997.
- 4) Dundee JW, Ghaly RG, Fitzpatrick KT et al : Acupuncture prophylaxis of cancer chemotherapy-induced sickness. *J R Soc Med*, 82 : 268-271, 1989.
- 5) Sato A, Sato Y, Suzuki A et al : Neural mechanisms of the reflex inhibition and excitation of gastric motility elicited by acupuncture-like stimulation in anesthetized rats. *Neurosci Res*, 18 : 53-62, 1993.
- 6) Kametani H, Sato A, Sato Y et al : Neural mechanisms of reflex facilitation and inhibition of gastric motility to stimulation of various skin areas in rats. *J Physiol*, 294 : 407-418, 1979.
- 7) 山口真二郎, 岡田 薫, 大沢秀雄ら : 麻酔ラットの胃運動に及ぼす鍼通電刺激の効果. *自律神経*, 33 : 39-45, 1996.

- 8) 池田和久, 岩 昌宏, 咲田雅一：各種体性刺激がラット胃運動に及ぼす影響. 明治鍼灸医学, 22 : 17-27, 1998.
- 9) Qian L, Peters LJ, Chen JD : Effects of electroacupuncture on gastric migrating myoelectrical complex in dogs. *Dig Dis Sci*, 44 : 56-62, 1999.
- 10) Lin X, Liang J, Ren J, Mu F, et al : Electrical stimulation of acupuncture points enhances gastric myoelectrical activity in humans. *Am J Gastroenterol*, 92 : 1527-1530, 1997.
- 11) 今井賢治：鍼刺激が引き起こすヒトの胃電図、瞬時心拍数および交感神経性皮膚反応の変化とその機序に関する研究. 明治鍼灸医学, 19 : 45-55, 1996.
- 12) 後藤和広, 鹿兒島裕, 竹内龍平ら：ヒト皮膚求心性神経活動と鍼・灸刺激との関係. 全日本鍼灸学会雑誌, 34 : 94-99, 1984.
- 13) 河村廣定, ニノ宮裕三, 船越正也：カプサイシン処理の時期による針鎮痛効果に対する影響の違い. 全日本鍼灸学会雑誌, 46 : 1-6, 1996.
- 14) Toda K : Effects of electro-acupuncture on rat jaw opening reflex elicited by tooth pulp stimulation. *Jpn J Physiol*, 28 : 485-497, 1978
- 15) Kawakita K, Funakoshi M : Suppression of the jaw-opening reflex by conditioning A-delta fiber stimulation and electroacupuncture in the rat. *Exp Neurol*, 78 : 461-465, 1982.
- 16) Okada K, Oshima M, Kawakita K : Examination of the afferent fiber responsible for the suppression of jaw-opening reflex in heat, cold, and manual acupuncture stimulation in rats. *Brain Res*, 740 : 201-207, 1996.
- 17) Bojo L, Cassuto J, Nellgard P : Pain-induced inhibition of gastric motility is mediated by adrenergic and vagal non-adrenergic reflexes in the rat. *Acta Physiol Scand*, 146 : 377-383, 1992.
- 18) Bojo L, Cassuto J, and Nellgard P et al : Adrenergic, cholinergic VIP-ergic influence on gastric phasic motility in the rat. *Acta Physiol Scand*, 150 : 67-73, 1994.
- 19) Holzer P, Lippe IT, Amann R : Participation of capsaicin-sensitive afferent neurons in gastric motor inhibition caused by laparotomy and intraperitoneal acid. *Neuroscience*, 48 : 715-722, 1992.
- 20) Noguchi E, Hayashi H : Increases in gastric acidity in response to electroacupuncture stimulation of the hindlimb of anesthetized rats. *Jpn J Physiol*, 46 : 53-58, 1996.
- 21) Zhou L, Chey WY : Electric acupuncture stimulates non-parietal cell secretion of the stomach in dog. *Life Sci*, 34 : 2233-2238, 1984.
- 22) 池内隆治, 長谷川汪：胃液分泌に及ぼす鍼灸刺激の影響 (第2報). 明治鍼灸医学, 1 : 1-7, 1985.
- 23) Tougas G, Yuan LY, Rademaker JW et al : Effect of acupuncture on gastric acid secretion in healthy male volunteers : *Dig Dis Sci*, 37 : 1576-1582, 1992.
- 24) 松本 勲, 池内隆治：家兎胃壁血流に対する鍼刺激の効果. 明治鍼灸医学, 12 : 7-12, 1993.
- 25) 下 康郎：末梢神経系. 鹿取 信, 海老原昭夫編：標準薬理学第4版, 医学書院, 東京, pp140-180, 1992.
- 26) 佐藤昭夫：自律神経系. 星 猛, 林 秀生, 菅野富夫ら編：医科生理学展望原書17版, 丸善, 東京, pp219-226, 1996.
- 27) 矢澤一博：鍼刺激による一過性心拍数減少反応の機序について. *日温気物医誌*, 48 : 183-189, 1985.
- 28) 小林 聰, 野口栄太郎, 大沢秀雄ら：鍼刺激によるラット心拍数減少反応の反射機序の検討. 全日本鍼灸学会雑誌, 48 : 120-129, 1998.
- 29) Kimura A, Ohsawa H, Sato A et al : Somatocardio vascular reflexes in anesthetized rats with the central nervous system intact or acutely spinalized at the cervical level. *Neurosci Res*, 22 : 297-305, 1995.
- 30) Lundeberg T, Eriksson SV, Theodorsson E : Neuroimmunomodulatory effects of acupuncture in mice. *Neurosci Lett*, 128 : 161-164, 1991.
- 31) 野口栄太郎, 小林 聰, 大沢秀雄ら：鍼通電刺激によるラット皮膚血流の変化とその神経性機序-筋・腎血流との比較-. *自律神経*, 37 : 440-448, 2000.
- 32) 小西史朗：カプサイシン. *生体の科学*, 35 : 446-448, 1984.
- 33) Holzer P : Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings : Involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience*, 24 : 739-768, 1988.

Effect of electro-acupuncture stimulation on gastric motility with pharmacological analysis to elucidate the neural mechanism in anesthetized rats

IKEDA Kazuhisa

*Department of Surgery, Clinical Medicine of Acupuncture and Moxibustion, Graduate School of Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Oriental Medicine*

Summary :

[Purpose]

The effects of electro-acupuncture stimulation (EAS) on gastric motility were examined and the neurological mechanisms in anesthetized rats were analyzed pharmacologically. Moreover, the effect of pretreatment with Capsaicin on peripheral afferent neurons was studied in rats during EAS.

[Material and Methods]

Gastric motility in the pyloric region was measured by the balloon method using male Wistar rats. Autonomic neurological mechanisms were analyzed pharmacologically using various agents. The sympathetic nervous systems blocked by sympathectomy, or by the sympathetic blocking drugs: Guanethidine (noradrenergic sympathetic neuron blocker) or receptor blocker of Prazosin ( $\alpha_1$ -blocker), Yohimbine ( $\alpha_2$ -blocker) and Propranolol ( $\beta$ -blocker). The parasympathetic nervous systems were blocked by vagotomy, or by the parasympathetic blocking drugs : Atropine (muscarinic antagonist) and Hexamethonium (nicotinic antagonist). The relation of peripheral afferent neurons applied neurotomy and systemic pretreatment with capsaicin. EAS was delivered to the abdomen, the back or the hindlimb with a frequency of 20Hz or 100Hz, 0.5msec duration at an intensity of 5mA or 7mA, respectively.

[Result and Discussion]

Gastric tone was reduced by EAS applied to the abdomen or the back. EAS-induced gastric relaxation was inhibited significantly by sympathectomy and Guanethidine, and by Prazosin. In contrast, Yohimbine and Propranolol did not change the EAS-induced gastric relaxation. EAS to the hindlimb increased gastric tone. Vagotomy significantly reduced basal gastric tone and abolished the EAS-induced increase in gastric tone. Neither Atropine nor Hexamethonium, parasympathetic-blocking drugs caused any change in basal gastric tone. However, these drugs significantly reduced EAS-induced increase in gastric tone compared to that of the control. The decreased gastric tone induced by abdominal EAS and the increased gastric tone by hindlimb EAS were abolished by the severance of the peripheral afferent nerve. Following pretreatment with Capsaicin, decreased gastric tone induced by abdominal EAS and increased gastric tone by hindlimb EAS were almost abolished. In conclusion, gastric relaxation in response to abdominal EAS was found to be a reflex mediated via noradrenergic neurons acting on noradrenergic sympathetic neurons and  $\alpha_1$  receptors. Increased gastric tone following hindlimb stimulation was induced by nicotine and muscarinic receptor via cholinergic neurons. It was suggested that capsaicin sensitive neurons (C, A  $\delta$ ) participate in the peripheral perception of EAS.