

氏名(本籍)	やま ぐち しんじろう 山口 眞二郎 (神奈川県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2949号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Mechanical and electrical stimuli modulate systemic and microvascular hemodynamics in anesthetized rats (機械的・電気刺激による全身および微小循環の調節)
主査	筑波大学教授 薬学博士 後藤 勝年
副査	筑波大学教授 医学博士 宮 永 豊
副査	筑波大学助教授 博士(医学) 渡 辺 重行
副査	筑波大学講師 医学博士 岩 本 義輝

論文の内容の要旨

(目的)

東洋医学および西洋医学で広く行われている幾つかの物理療法は、筋や皮膚に分布している体性感覚神経を刺激することで、主に反射性反応を介して効果を発現していると考えられる。実験動物の体性感覚神経を刺激すると、血圧、心拍数および組織血流に反射性反応が出現することが知られている。しかし、このような全身性の循環動態の変化と微小循環の関係、また微小血管に特異的な血流反応は殆ど知られていない。

本研究では、生体顕微鏡システムを用いて、麻酔下のラットに侵害性の機械的刺激(ピンチ刺激)、あるいは鍼通電刺激(electro-acupuncture stimulus:EAS)、経皮的電気刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation:TENS)を行い、全身の血行動態および腸間膜における微小循環動態の変化を観察し、刺激によって生じる反応の機構を解明することを目的とした。

(対象と方法)

ウレタン麻酔下のWistar系雄ラットを用い、人工呼吸下で体温を一定に維持し、動脈血圧、心拍数、血流速度と血管径の同時計測を行った。腸間膜の細動脈を観察対象とし、血流速度は研究室で開発したdual sensor法によって測定した。機械的刺激は、外科用鉗子を用いてラットの腹部あるいは後肢足蹠にピンチ刺激を30秒間行った。EASあるいはTENSは、実験用電気刺激装置を用い、単方向矩形波(0.2ms, 20Hz, 0.1-10mA)で行った。EASは鍼灸用ステンレス針(直径0.16mm)をラットの腰部に刺入し、これを電極として30秒間行った。TENSは白金電極をラットの腰部に装着し、連続波で30秒間(short-term TENS)、断続波で10分間(long-term TENS)行った。

ピンチ刺激による反応における自律神経の関与を調べる目的で、交感神経 α 受容体遮断薬(phentolamine, 10mg/kg)、 β 受容体遮断薬(propranolol, 3mg/kg)の静脈投与を行った。long-term TENS後の前毛細血管の収縮反応における液性因子の関与を調べる目的で、両側副腎を摘出したラットを用いて反応を観察した。EASによって誘発される周期的な細動脈の血管運動の機序を検討する目的で、 α 受容体刺激薬(phenylephrine, 0.03-3mg/kg)の静脈投与および一酸化窒素合成酵素阻害薬(L-NAME, 1mg/ml)の局所投与を試みた。

(結果)

1) ピンチ刺激が全身および腸間膜微小循環に及ぼす影響

ラットの腹部と後肢足蹠に30秒間の刺激を行った結果、動脈血圧、心拍数、腸間膜動脈の血流速度が上昇した。後肢足蹠の刺激によって終末細動脈では交感神経 α 受容体を介する収縮反応が生じた。足蹠の刺激によって生じる動脈血圧と前毛細血管の血流速度の上昇、腎血流の減少は α 受容体を介し、心拍数の増加は β 受容体を介していることが判明した。

2) 電気刺激が血圧および腸間膜の前毛細血管の血流速度に及ぼす影響

腰部へ30秒間の電気刺激を行うと、刺激量依存性に動脈圧と前毛細血管血流速度の減少が認められた。血圧および血流速度に対する反応において、EASの方がTENSより反応閾値が低く、少ない電流で効果が出現した。又、EASおよびTENSによる反応の大きさは、筋と皮膚、筋のみ、皮膚のみの刺激の順であった。

3) long-term TENSが腸間膜の前毛細血管に及ぼす影響

腰部に矩形波(20Hz, 3mA)を30秒間経皮的に与えると、刺激中には有意な変化は現れなかったが、継続的に長時間(10分間)刺激すると有意な血管収縮が認められた。両側副腎摘出ラットでは、この反応は認められなかった。

4) EASによる腸間膜動脈周期的血管運動の誘発

安静時の腸間膜細動脈は心拍に同期した振幅の小さいoscillationが観察されるのみであるが、EASが行うと刺激開始直後から低い周波数(1cycle/min)の収縮と拡張を繰り返す血管運動が出現した。この周期的血管運動はL-NAME投与により抑制された。同様の血管運動は、大量のphenylephrine投与後にも認められた。

(考察)

足蹠のかなり強い機械的刺激は、おそらく求心性神経を介して交感神経系の緊張を高めることにより、腸間膜の微小循環系にも影響を及ぼしたものと考えられる。EASはTENSに比べて刺激効率が高かったが、これは前者は皮膚と骨格筋を同時に刺激するのに対し、後者は主として皮膚のみを刺激しているからかもしれない。別の考え方として、EASの方がTENSよりも電極周辺部の電流密度が大きく、単なる量的な差を示しているだけかもしれない。別の考え方として、EASの方がTENSよりも電極周辺部の電流密度が大きく、単なる量的な差を示しているだけかもしれない。TENSのlong-term刺激により、交感神経の直接支配の少ないpre-capillary arteryに緩やかな収縮が出現し、これが両側副腎摘出によって抑制されることから、副腎髄質からのアドレナリンの遊離によるものであることが示唆された。一方、EASによって誘発される腸間膜細動脈の周期的な血管運動はL-NAMEによって抑制されたことから、内皮細胞由来のNOの関与が窺える。

審査の結果の要旨

(批評)

皮膚に装着した電極や鍼灸の針を用いて電気刺激すると局所の血流動態が改善されるといった物理療法が、臨床的にも行われている。本研究は、実験動物(ラット)を用いて様々な刺激方法を駆使し、血圧、心拍数のみならず、腸間膜の微小循環動態の微妙な反応を測定して、その機構解明を試みるという意欲的なものである。本研究結果は、物理療法の科学的根拠を示しただけでなく、循環反応における反射神経系や液性因子の関与を明らかにするという学術的にも極めて大きな意義があり、高く評価されるものである。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。