

## 糖尿病患者における飲水負荷時の胃電図に及ぼす鍼刺激の効果

† 米田裕和

明治鍼灸大学大学院 鍼灸学研究科 鍼灸臨床医学 I (内科学)

**要旨：**【目的】糖尿病患者の飲水負荷後の胃電図に対して、足三里穴への置鍼が及ぼす影響と胃電図と糖尿病の背景因子との関連性について検討した。

【方法】2型糖尿病患者67名を対象とし、水150mlの負荷前後の胃電図を測定した。その内12名を自律神経障害の有無で2群に分類して、鍼刺激時の胃電図に及ぼす影響を検討した。67名の胃電図と背景因子についてlogistic回帰分析を行った。

【結果】自律神経障害を有する群 (AN+ ; N=6) では、負荷後の中心周波数の徐波化 (PD) が明確でなく、鍼刺激時には明瞭となった。一方、自律神経障害を有さない群 (AN- ; N=6) では、負荷後に中心周波数は低下したが、無刺激時と鍼刺激時の差は認めなかった。また正常波成分の占める割合は、AN+ではAN-に比して有意に低かったが、鍼刺激時には負荷後に増加した。さらにPDと背景因子との関連について、PDの発現にはHbA1cと安静時の正常波成分の占める割合が関連していた。

【考察・結語】足三里穴への置鍼は、糖尿病患者で飲水後の胃の反応性を改善させる可能性が示された。また、血糖コントロールが良好で、胃運動が正常なほど、PDが出現する確率が高いことがわかった。

### I. はじめに

糖尿病による末梢神経障害のうち、自律神経障害は、心血管系、消化器系、泌尿生殖器系、発汗運動など広範囲な機能に障害をきたす。中でも消化器系の異常は、分泌、吸収の障害に加えて、胃運動機能障害による排出遅延を引き起こし、嘔気、嘔吐、腹部膨満などの自覚症状を発症させたり、無症状であっても糖類の消化吸収に影響を及ぼし、血糖コントロール不良の原因となる<sup>1-4)</sup>。このように糖尿病における胃運動機能障害は血糖コントロール不良の原因となるため臨床的意義は大きい。胃運動機能障害の評価法として、最近は経皮的に、しかも非侵襲的に記録できる胃電図 (Electrogastrography; EGG) が用いられるようになってきた<sup>5-10)</sup>。これまでの報告では、糖尿病患者の胃電図所見は遅波 (bradygastria)、速波 (tachygastria) およびそれらの混合である arrhythmia のリズム異常を呈し、正常波成分である 2-4cpm の周波数成分の占める割合が減少するとされている<sup>11)</sup>。さらに試験食負荷後の中心周波数の一時的な徐波化 (postprandial dip；以下

PD) の消失や負荷後に正常波の振幅増大が欠如することも示されている<sup>12)</sup>。我々も糖尿病患者の血糖コントロールに負担が少ない飲水負荷による胃電図所見を観察し、糖尿病患者群のうち自律神経障害を有する群において、正常波成分の占める割合の低下およびPDの消失と正常波成分の増大が減少することを報告した<sup>13)</sup>。

このように糖尿病の胃運動機能障害に対する胃電図の解析は進んでいるものの、糖尿病の背景因子との関連性については、中心周波数の不安定性がHbA1cと関連すること<sup>10)</sup>以外は明らかではない。糖尿病の血糖コントロール、罹病期間、自律神経機能などの各因子との関連性を詳細に分析することによって糖尿病における胃運動機能障害の発生要因あるいは予防方法を検討することが可能であり、重要な課題であると考えられる。

また、治療法については薬物療法を中心として検討がなされている<sup>11)</sup>。その中で非薬物療法として鍼治療に関する検討も行われている。Chang らは糖尿病性胃運動機能障害に対して、下腿の足三里穴への低周波鍼通電療法もしくは経皮通電療

平成15年11月14日受付、平成16年1月13日受理

Key Words : 糖尿病 diabetes mellitus, 胃電図 Electrogastrography, 胃運動麻痺 gastroparesis, 鍼 acupuncture, 自律神経障害 autonomic neuropathy

† 連絡先 : ☎ 629-0392 京都府船井郡日吉町保野田ヒノ谷6 明治鍼灸大学

Tel: 0771-72-1181(内線537) Fax: 0771-72-0326

e-mail:h\_yoneda@muom.meiji-u.ac.jp

法の効果について胃電図を指標に検討したところ、正常波成分の占める割合が刺激中に増大するとし、胃運動機能が改善される可能性を示唆した<sup>14, 15)</sup>。しかし、飲食負荷に対する反応性、すなわち胃排出能に及ぼす影響が、足三里穴への鍼刺激によってどのように変化するかについては検討されていない。

今回我々は、こういった状況を踏まえて、糖尿病の胃運動機能障害に対する鍼治療の可能性を検討するために、その第1段階として糖尿病患者の胃電図を測定し、飲水負荷に対する胃運動の反応性に与える鍼刺激の効果について、自律神経障害の有無に従った群別で検討した。さらに飲水負荷に対する胃電図の反応性と糖尿病の背景因子との関連性について多変量解析による検討を併せて行った。

## II. 方 法

### 1. 対 象

鍼刺激の対象は、明治鍼灸大学附属病院内科に入院中の患者のうち、糖尿病を有する者で、今回の実験プロトコールに同意が得られた12名（男性5名、女性7名、年齢 $63.6 \pm 15.4$ [平均土標準偏差]）を対象とした。なお、上部消化管における器質的病変や開腹手術の既往を有する者、および重篤な全身性疾患有する者は対象から除外した。

多変量解析の対象は、明治鍼灸大学附属病院内科の外来もしくは入院中の糖尿病患者67例（男性32例、平均 $57.8 \pm 15.3$ 歳、女性35例、平均 $67.4 \pm 11.1$ 歳、鍼刺激の対象12名はこの中に含む。）とした。除外規定は先の鍼刺激効果を検討した場合と同様とした。対象者は、全て2型糖尿病であった。胃電図の測定にあたり、被験者は少なくとも検査前1週間以内に抗コリン剤や消化管運動改善薬など胃運動機能に影響を及ぼすと考えられる薬剤は服用していないことを確認した。全ての対象患者には、本研究への参加に際して、その趣旨および内容について口頭及び文書にて十分な説明をし、同意を得て署名した上で検査を施行した。

本研究は、明治鍼灸大学研究倫理委員会の承認を得て施行した（承認No. 13-82、2002）。

### 2. 自律神経機能の測定

鍼刺激の効果を観察した対象には、先の我々の

報告<sup>13)</sup>と同様、Ewing<sup>16)</sup>の評価法を実施した。すなわち、副交感神経機能の反応は、深呼吸時のR-R間隔変動（1分間に6回の深呼吸時の最大および最小心拍数の差）、および起立時の心拍変動（臥位から立位にさせた際の起立後の15拍目と30拍目のR-R間隔の比、30:15 ratio）により評価した。また交感神経機能の反応は、起立時の血圧変動（起立後の収縮期血圧の低下）により評価した。その上で、それぞれの評価点数の合計が2点以上の場合に自律神経機能障害あり（AN+）と判定し、2点未満の場合を自律神経機能なし（AN-）と判定した。なお、心電図測定は、少なくとも15分間仰臥位にて安静をとった後、胸部に電極を装着して測定した。

多変量解析の対象患者には、CV<sub>R-R</sub>による評価とした。心電図測定は、少なくとも15分間仰臥位にて安静をとった後、胸部に電極を装着して胃電図と同時に測定した。CV<sub>R-R</sub>の解析には、安静時5分間のデータを用いた。

### 3. 胃電図の測定および実験プロトコール

#### （1）胃電図の測定法

胃電図の電極には銀・塩化銀電極を用いて、図1に示す通り左右鎖骨中線上で剣状突起と臍の間

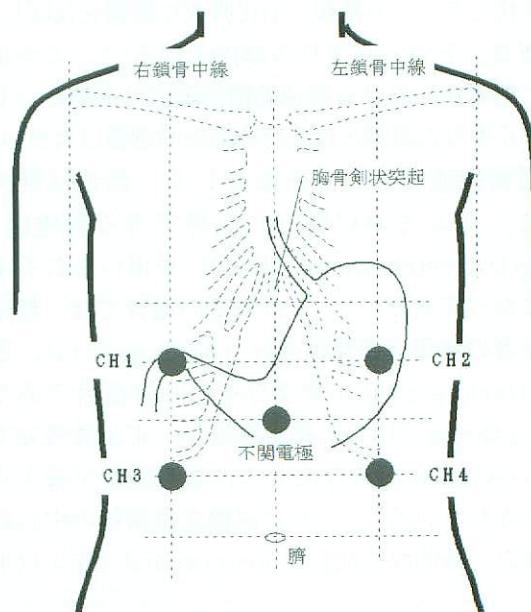


図1 胃電図の導出部位

胃電図の電極には銀・塩化銀電極を用いて、左右鎖骨中線上で剣状突起と臍の間を四等分する上下1/4の高さで左右計4箇所(CH1-4)に装着した。

を四等分する上下 1/4 の高さに固定した<sup>17)</sup>。胃電図記録には胃電計 EG (二プロ株式会社、大阪) を使用した。胃電図は、sampling rate 1Hzで、high cut off 12cpmの設定で記録した。

#### (2) 鍼刺激の実験行程

12名の糖尿病患者全員について、無刺激時および鍼刺激時の 2 回にわたり胃電図所見を観察した。図2に本実験のプロトコールを示す。

飲水負荷前後の胃電図測定は、最低 6 時間の絶飲食後の早朝(5:00a.m.–7:30a.m.)に内科病棟にて測定した。また、実験当日は、いかなる薬剤の投与も受けていない状態を確認した上で測定を行った。まず安静仰臥位にして心拍数が安定するのを確認した後、20分間胃電図を記録し、その後長座位にて室温のミネラルウォーター 150ml を約 2 分間かけて摂取させ、再び仰臥位にして 20 分間測定を続けることとした。以上の測定は、血糖コントロールの影響を極力避けるため、2 日連続で施行し、1 日目に無刺激時 (a)、2 日目に鍼刺激時 (b) の順でデータを測定した。

#### (3) 多変量解析の対象群の胃電図測定

糖尿病患者 67 名については、鍼刺激の実験行程の無刺激時で行ったと同様の測定法によって記録

した。

#### 4. 胃電図データの解析

胃電図の解析は、測定開始後に波形が安定した後に、無刺激時については飲水負荷前 5 分間、鍼刺激時については鍼刺激時の体動による artifact の影響を除外するため刺激前 5 分間のデータを用いて解析し、負荷前のデータとした。飲水負荷後は、0–5 分および 6–10 分のそれぞれ 5 分間ずつを解析した。

測定後、本体メモリーに保存されたデータを、PC 接続用インターフェースアダプターを介して EG 専用ソフトウェア (EGS2 ver. 1.31, グラム社) に転送して解析した。解析は 256 points で高速 Fourier 変換 (Fast Fourier Transform; FFT) を行い、ハニングの窓関数を適用してスペクトルを表示した。その後 Chen ら<sup>18)</sup> の方法に従って得られたスペクトルから 0–9 cpm を胃電図の出現し得る周期帯とみなし、このうち 2–4 cpm の成分を正常波、0–1.9 cpm の成分を遅波、4.1–9 cpm の成分を速波とした。power 値は得られたスペクトルの各帯域における総和として表した。得られたスペクトルのうち、最も power の強い周波数を中心周波数 (Dominant Frequency; DF) として、その変動について観察した。

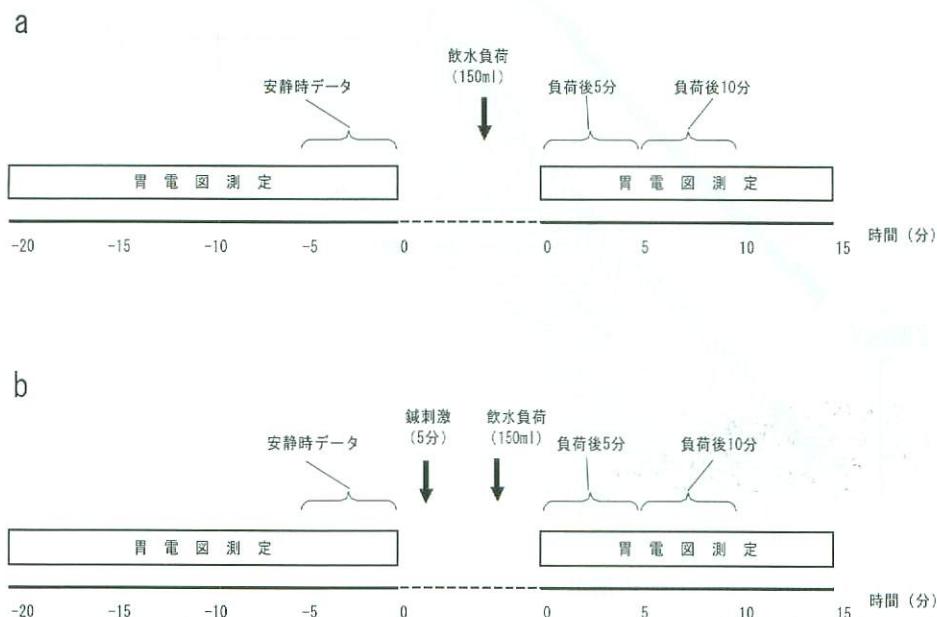


図2 実験プロトコール

本実験のプロトコールを、無刺激時 (a) および鍼刺激時 (b) に分けて示した。第一日目は、飲水負荷前 20 分間および負荷後 15 分間の胃電図を測定し、第二日目は、飲水負荷前の 5 分間で足三里穴への置鍼刺激を行った。

図3に健康成人における飲水負荷時の典型的なrunning power spectrumを示す。図の横軸は周波数、奥行きは時間経過を示す。安静時のpower spectrumは、3cpm付近に明瞭なpeakを形成しながら推移している。このpower spectrumのpeakが中心周波数であり、図中ではpeakの直上に印(▼)で示した。

中心周波数の変動の解析にあたっては、artifactの影響を極力避けるため、running power spectrumを描出し、power spectrumの分布が正常波の範囲を中心としたpeakを形成し、中心周波数の変動に極端なばらつきがないことを確認した。また飲水負荷時や鍼刺激時の体動に伴うと考えられる明らかな外れ値は、解析から除いた。

### 5. 胃電図の評価

胃電図の評価は、飲水負荷前後における正常波、遅波、速波それぞれの成分の占める割合、飲水負荷後の中心周波数の落ち込み(PD)とした。

### 6. 鍼刺激

鍼刺激は、飲水負荷前に5分間、両下腿の足三里穴に深さ約2cmの置鍼刺激を行った。刺激に用いた鍼は、50mm18号(株式会社セイリン、静岡)のディスポーザブル鍼とした。なお、下肢の糖尿病性知覚神経障害が、鍼刺激効果に影響を及ぼす可能性を考慮して、鍼刺激時に下腿全体と鍼刺激局所において触覚低下がないことを確認した上で鍼刺激を行った。

### 7. 統計学的解析

被験者の年齢、BMI、糖尿病罹病期間、HbA1cについては平均値±標準偏差(SD)で表した。自律神経障害を有する群と自律神経障害を有さない群との間における性比以外の各項目の有意差検定については、それぞれの分布の正規性を検討した上で、Mann-Whitney testを用い、被験者の性比については、 $\chi^2$ 検定により判定した。

飲水負荷前後の中心周波数と正常波成分の占める割合の変動については鍼刺激群と無刺激群との変動パターンの相違を、反復測定分散分析における交互作用の有意性で判断し、必要であれば一群

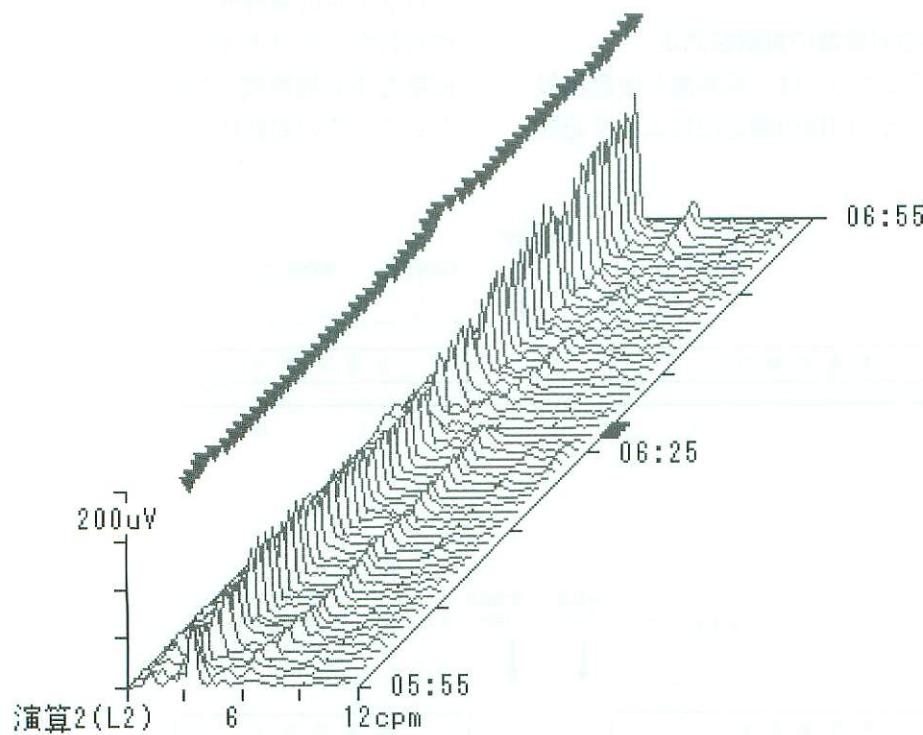


図3 飲水負荷時のrunning power spectrum の描出

健康成人における飲水負荷時の典型的なrunning power spectrumを示す。3cpm付近に明瞭なpeakを形成しながら推移する。図の横軸は周波数、奥行きは時間経過を示す。図中の(▼)印は中心周波数を示す。飲水負荷時には中心周波数が左側にシフト、すなわち徐波化を示し、PDが観察された。PDの発現後、中心周波数のpower値は増大傾向を示した。

ごとに反復測定分散分析による検討を加えた。

多変量解析は、飲水負荷後の中心周波数の落ち込み (PD) の有無と被験者の糖尿病に関する各

因子（年齢、性別、BMI、罹病期間、HbA1c、C<sub>V\_R-R</sub>）および安静時の正常波成分の占める割合との関連について、中心周波数の変動 ( $\Delta f$ ) が正

表1 被験者の背景因子

被験者の年齢、性別、BMI、実験時の血糖値、糖尿病罹病期間、HbA1cおよびEwingの方法による自律神経症状点数について、自律神経障害の有無によって分類した2群と、全対象を合計したデータを示した。表中のp値は、各項目について、自律神経障害を有する群 (AN+) 群と自律神経障害を有さない群 (AN-) 群との差異についての検定結果を表している。表に示したように、自律神経症状点数を除いては、各項目で有意な差を認めなかった。

	AN (-) (n=6)	AN (+) (n=6)	total (n=12)	p値
年齢 (年)	67.8±11.7	59.3±17.2	63.6±15.4	0.52
性別 (M/F)	2/4	3/3	5/7	0.56
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.8±3.6	23.8±4.4	23.3±4.0	0.63
血糖値 (mg/dl)				
1日目 (無刺激時)	171.2±72.2	121.8±13.4	148.7±59.4	0.20
2日目 (鍼刺激時)	172.7±80.6	123.2±11.6	149.5±62.2	0.23
HbA1c (%)	11.25±2.5	8.8±1.0	10.0±2.3	0.15
罹病期間 (年)	11.2±10.2	15.2±10.8	13.2±10.6	0.74
自律神経症状スコア (点)	1.2±0.9	4.0±0.8	2.6±1.7	<0.01

数値は平均値±標準偏差

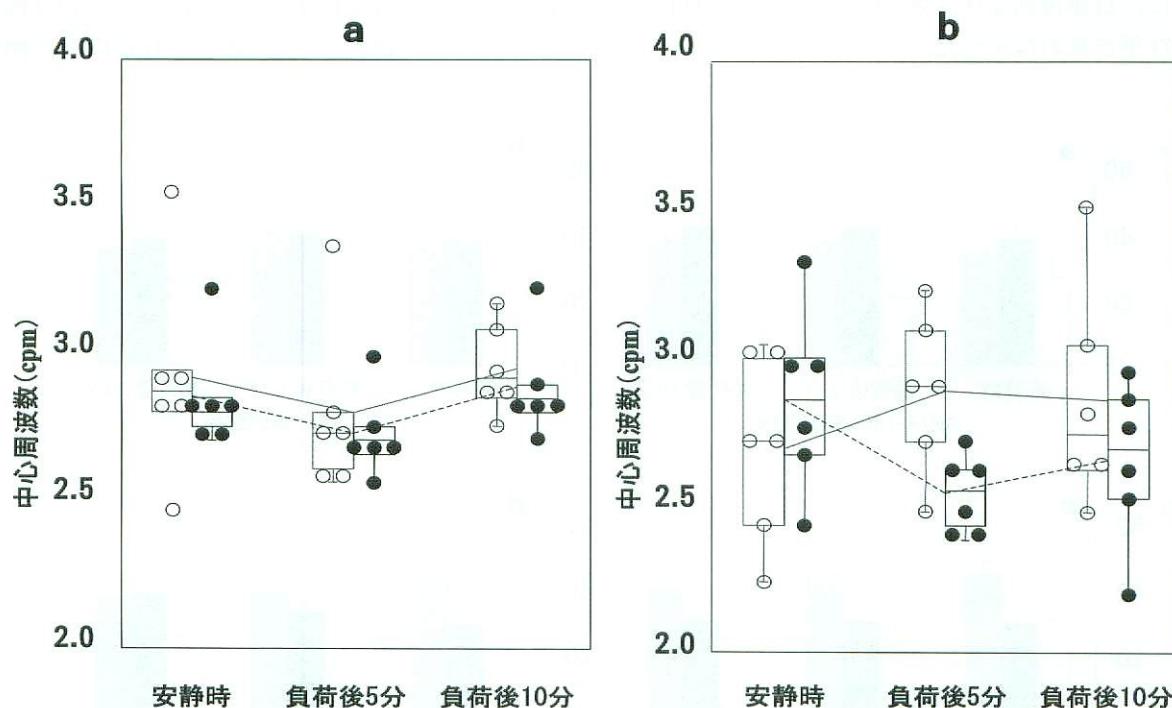


図4 自律神経障害の有無によって分類した2群における鍼刺激時及び無刺激時の中心周波数の変化

糖尿病患者における飲水負荷前後の中心周波数の変動について、自律神経障害の有無によって分類した群別に、箱ひげ図 (box and whisker plot) と折れ線で示した。箱ひげ図の上下の縦線 (whisker) の端は、最大および最低値を示し、○ (無刺激時) および● (鍼刺激時) は、個々のデータを示す。箱 (box) の上限、中線、下限はそれぞれ75%四分位、中央値、25%四分位を表し、縦線の範囲外は、はずれ値を示す。折れ線は、無刺激時は実線で、鍼刺激時は破線でそれぞれの平均値を結んでいる。自律神経障害を有さない群 (a) では、負荷後に中心周波数が低下したが、無刺激時 (○) および鍼刺激時 (●) で有意差 (交互作用) を認めなかった。一方、自律神経障害を有する群 (b) では、無刺激時 (○) では中心周波数の徐波化 (PD) は明瞭でないが、鍼刺激時 (●) では中心周波数の徐波化が明瞭となり、両者の変動パターン (交互作用) が有意となった (p=0.04)。

の値をPDなし、負の場合をPDありとして従属変数とした二項logistic回帰による解析を行った<sup>19, 20)</sup>。logistic回帰分析に用いた因子のうち、年齢は10年、BMIは5kg/m<sup>2</sup>、罹病期間は5年、HbA1cは0.5%、CV<sub>RR</sub>は0.5%で層別化したものを用いて、各因子の水準1単位に対するOdds Ratio (OR) とその95%信頼区間を算出した。

全ての解析にはSYSTAT10(SPSS Inc.)を用い、有意水準5%で検定を行った。

### III. 結 果

#### 1. 鍼刺激対象者の背景因子

表1に、被験者の年齢、性別、BMI、実験時の血糖値、糖尿病罹病期間、HbA1cおよびEwingの方法による自律神経症状点数について、自律神経障害の有無によって分類した2群と、全対象を合計したデータを示した。表中のp値は、各項目について、自律神経障害を有する群(AN+群)と自律神経障害を有さない群(AN-群)との差異についての検定結果を表している。表に示したように、自律神経症状点数を除いては、各項目で有意な差を認めなかった。

#### 2. 鍼刺激が糖尿病患者の胃電図に及ぼす効果

図4は、自律神経障害の有無によって分類した2群における飲水負荷前後の中心周波数の変動を無刺激時と鍼刺激時でプロットしたグラフである。図4aに示した自律神経障害を有さない群(AN-群)では、無刺激時および鍼刺激時の双方において飲水負荷後に周波数の落ち込みが認められたが、無刺激時(○)と鍼刺激時(●)の変動パターン(反復測定分散分析における交互作用)に有意差を認めなかった(p=0.99)。一方、図4bに示した自律神経障害を有する群(AN+群)においては、無刺激時には飲水負荷後の周波数の低下は明らかでなかったのに対して、鍼刺激時には周波数の低下を認め、鍼刺激時と無刺激時の変動パターン(反復測定分散分析における交互作用)に有意差を認めた(p=0.04)。

図5は、自律神経障害の有無によって分類した2群における飲水負荷前後の正常波、遅波、速波の各成分の割合を鍼刺激時と無刺激時で示したものである。正常波成分の占める割合は、自律神経障害を有さない群(図5a,b)では、自律神経障害を有する群(図5c,d)に比べて有意に高い値を

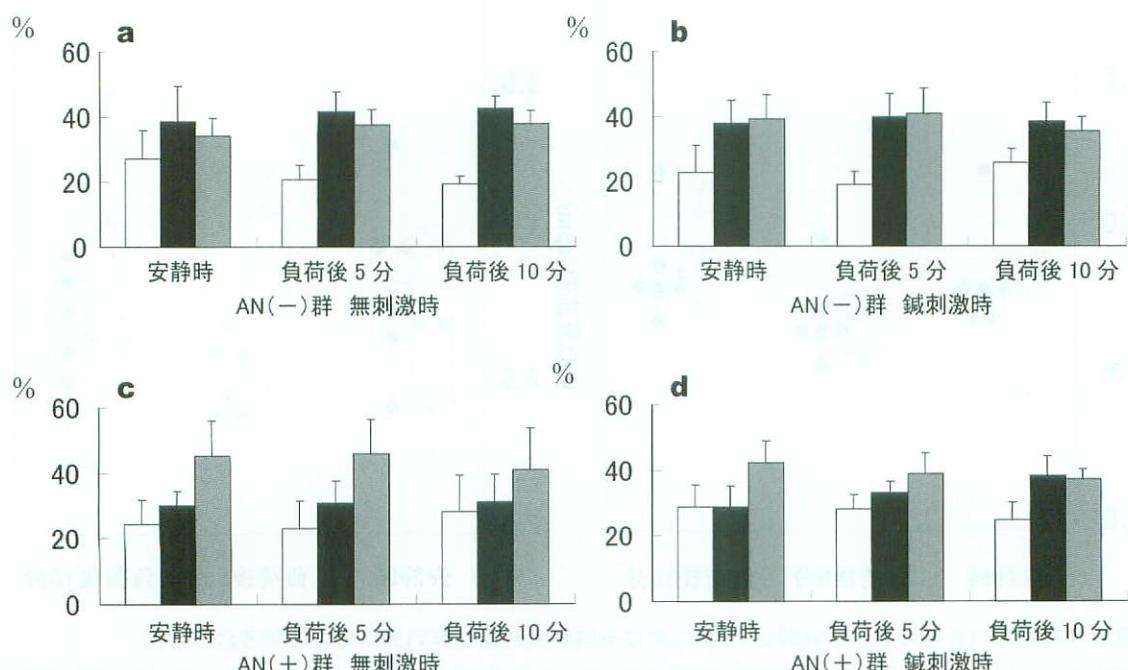


図5 自律神経障害の有無によって分類した各波成分の割合の変動

飲水負荷前の各波成分の割合の変動を棒グラフで表した。各グラフの縦軸に、各波成分の占める割合(%)を、横軸には、飲水負荷前5分、負荷後5分および10分の時間経過を示した。グラフの棒については、遅波を白色(□)、正常波を黒色(■)、速波を灰色(■)でそれぞれ示した。自律神経障害を有する群(c, d)では正常波成分の占める割合が、自律神経障害を有さない群(a, b)に比較して有意に低かったが、鍼刺激時には、飲水負荷後に有意な上昇を認めた(反復測定分散分析、p=0.003)。

示した ( $p=0.001$ )。無刺激時 (図5 a, c) および鍼刺激時 (図5 b,d) の変動パターン (交互作用) については、自律神経障害を有さない群 ( $p=0.81$ ) および自律神経障害を有する群 ( $p=0.21$ ) とともに有意差を認めなかつたが、自律神経障害を有する群の鍼刺激時 (図5d) では、負荷後に安静時と比べて正常波成分の占める割合の値が有意に増加し、自律神経障害を有さない群の割合に近づいた ( $p=0.003$ )。一方、自律神経障害を有する群の無刺激時には有意差を認めなかつた ( $p=0.90$ )。

### 3. 糖尿病患者の多変量解析

PDの有無と年齢、性別、BMI、罹病期間、Hb A1c、CV<sub>R-R</sub>および安静時の正常波成分の占める割合との関連性について、67名の糖尿病患者を対象に多変量解析を試みた。

表2にlogistic回帰分析の結果を示す。表に示すように、年齢と性別およびBMIで調整した上でのlogistic回帰の結果、有意となった因子は、HbA1cおよび安静時胃電図の正常波成分の占める割合であった。各因子の標準化係数の符号より、Hb A1cが低く、安静時の正常波成分の占める割合が多いほどPDが出現しやすいことがわかる。このことからPDの有無は、HbA1cおよび安静時胃電図の正常波成分の占める割合からある程度推測できることが示された。

## IV. 考 察

### 1. 胃電図による胃運動機能の評価について

胃運動機能の評価法として、従来acetaminophen法やRI標識試験食による胃排出能の測定が用いられてきた<sup>3, 4, 21)</sup>が、近年、胃電気活動の記録により胃運動を推測する非侵襲的な検査法である胃電図(経皮的胃電気活動記録；Electrogastrogram：EGG)の臨床応用が普及するようになってきた。当然ながら、糖尿病における胃運動機能の評価にも胃電図が用いられるようになってきた<sup>5-10)</sup>。

糖尿病に伴う胃腸障害は、Diabetic Gastropathyと呼ばれ、胃運動の機能障害を伴う。糖尿病患者の胃腸障害に関する調査によると、76%の患者が慢性もしくは再発する胃腸症状を訴え、29%に恶心・嘔吐、34%に腹痛が見られ、I型糖尿病の30-60%が食後の恶心・嘔吐や腹部不快感などの上部消化管症状を有するといわれている<sup>22, 23)</sup>。これらの消化器症状は胃運動機能障害に起因すると考えられているが、中には顕著な胃排出遅延を呈することの多い糖尿病性胃運動麻痺では、必ずしも消化器症状を伴わないこともある。このように糖尿病の胃運動機能障害においては消化器症状の出現もさることながら、最も問題となる病態は血糖コントロール不良の原因ともなる胃排出遅延である<sup>1, 2)</sup>。それだけに胃運動機能障害の評価法とその治療法の確立は重要な課題であり、本研究もこの点に焦点を当てた。

これまでの糖尿病の胃電図に関する検討では、安静時における正常波成分の占める割合が減少し、試験食負荷後の中心周波数の一時的な低下(PD)の消失や負荷後に正常波の振幅増大が欠如することが示されている<sup>11, 12)</sup>。胃電図においては、正常

表2 飲水後のpostprandial dip(PD)の有無によるロジスティック回帰分析の結果

logistic回帰の結果、有意となった因子は、HbA1cおよび安静時胃電図の正常波成分の占める割合であった。各因子の標準化係数の符号より、HbA1cが低く、安静時の正常波成分の占める割合が多いほど、PDが出現しやすいことがわかる。

因子	標準化係数	OR(95%CI)	p値
年齢	0.29	1.34(0.66-2.71)	0.42
性別	-1.40	0.25(0.04-1.42)	0.12
BMI	-0.39	0.68(0.09-4.99)	0.70
病歴	-0.60	0.55(0.27-1.14)	0.11
CV <sub>R-R</sub> (%)	0.05	1.05(0.82-1.35)	0.69
HbA1c	-0.20	0.82(0.69-0.97)	0.02
安静時正常波	0.80	2.23(1.36-3.68)	<0.01

波成分の占める割合や負荷後の正常波成分の占める割合の増加は、空腹期の電気活動であるelectrical control activity (ECA) から強い胃の収縮運動を伴うelectrical response activity (ERA)への変換と考えられており、幽門前庭部の収縮運動を反映するものであり、胃排出の程度とも相関を示すといわれている<sup>24)</sup>。また、中心周波数の一過性の徐波化であるPDは、健常者では通常観察される<sup>25-27)</sup>。この現象は、食事摂取に伴い、胃が物理的に拡張することによって出現すると考えられている<sup>27)</sup>。PDは、胃亜全摘<sup>28)</sup>、多系統萎縮症やparkinson病<sup>29)</sup>などで認められないことに加え、迷走神経切除後の患者<sup>30)</sup>や、副交感神経遮断薬の投与でも消失すること<sup>27)</sup>から迷走神経活動の指標となり得ると考えられている。また、負荷後のPDの発現は正常波成分の占める割合の増加を引き起こすことが分かっている<sup>32)</sup>。これらのことからPDは胃電図所見の中で胃運動機能を評価する上で重要な指標で、PDの明瞭な発現は胃運動の亢進と胃排出の促進を示す指標になり得るものであると考えた。

## 2. 足三里穴置鍼刺激の胃電図に及ぼす効果

Diabetic Gastropathyに対する治療として、薬物療法においてはMetoclopramide, Domperidone, Cisapride, Erythromycinなどが投与される。しかし、中枢神経系への影響や胃の収縮による胃痛など副作用の問題も多い<sup>11)</sup>。そうした中で本症に対する非薬物療法が注目され、その一つとして内関穴 (PC 6; Neiguan)への鍼刺激による恶心・嘔吐の抑制効果が報告してきた<sup>31)</sup>。内関穴は、妊娠時のつわり<sup>32)</sup>や化学療法時<sup>31, 33)</sup>など、幅広い恶心・嘔吐に効果があるとされる経穴であるが、この内関穴と並んで胃腸疾患に最もよく利用され、多くの研究がなされてきた経穴が今回用いた足三里穴 (ST36; Zusanli) である<sup>34, 35)</sup>。足三里穴の糖尿病患者の胃電図に及ぼす効果については、Changらの報告が唯一である。Changらは、足三里穴への鍼通電及び表面電極による通電が、糖尿病患者及び健常者における安静時胃電図の正常波成分を増加させる効果を報告した<sup>14, 15)</sup>。著者らの報告<sup>14, 15)</sup>から、糖尿病における安静時の胃電図の律動が足三里穴への通電刺激によって改善されることが明らかとなり、鍼

治療による胃運動機能障害の改善の可能性が示唆されたが、胃排出遅延と関連が深いと考えられる飲食負荷時の胃電図に対する鍼刺激の影響については報告されていない。

そこで我々は糖尿病の胃運動障害への鍼治療の効果を検討する上で、その第1段階として胃電図に及ぼす足三里穴の鍼刺激の効果について検討することにした。その際、糖尿病患者の血糖コントロールにおいて負担の少ないミネラルウォーターを用いた飲水負荷による中心周波数の変動について、自律神経障害の有無によって分類した群別に検討し、鍼刺激時の効果を無刺激時と比較した。今回、12名の糖尿病患者をEwingの評価法で自律神経障害を判定し、その有無によって群別し、それぞれの群において、飲水負荷後の胃電図所見について検討した。その結果、自律神経障害を有さない群では無刺激時および鍼刺激時のいずれにおいても飲水負荷後に中心周波数の徐波化を認めたが、鍼刺激時と無刺激時との間に差を認めなかつた。また、正常波成分の占める割合においても変化は認められなかつた。一方、自律神経障害を有する群では、飲水負荷後のPDは無刺激時には明瞭でなく、鍼刺激時に明瞭となり、更に正常波成分の占める割合も増加した。なお、胃運動に対する血糖値の影響については<sup>36)</sup>、表1で示すように2日間の空腹時血糖値は、ほぼ同じ値であったことから検査当日の血糖値の影響は除外できると考えた。

前述したようにPDは、胃運動における迷走神経活動の指標である<sup>27-30)</sup>ことから、自律神経障害群において足三里穴の鍼刺激でPDが明瞭に発現したことは鍼刺激により迷走神経活動の低下が改善され、賦活したことを示すものである。また、正常波成分の占める割合は幽門前庭部の運動の活動状態を示す<sup>24, 37, 38)</sup>ことから、鍼刺激による正常波成分の占める割合の増加は幽門前庭部の運動の活性化を示すものである。これらのことから足三里穴への鍼刺激は、糖尿病における血糖コントロールを行う上で阻害因子となる胃排出遅延を改善させる可能性を示すものであると考えた。すなわち、鍼治療の糖尿病患者における胃運動機能障害の治療法としての可能性が示唆されている。なお、足三里穴への鍼刺激が迷走神経を介して胃運動を亢進させることについては、動物実験でも詳細に検

討されており、鍼刺激の迷走神経への関与は、ヒトにおいても同様に考えられる<sup>39, 40)</sup>。

しかし、胃運動の調節は神経性調節の他に液性調節機序によっても行われており、消化管ホルモンを介した反応の関与が考えられる。この点について、Changら<sup>14)</sup>の報告では鍼刺激後のgastrinおよびmotilinには有意な変動はなく、膵性ポリペプチド (human pancreatic polypeptide; hPP) のみが上昇している。膵性ポリペプチドは、sham feedingなどで起こる迷走神経活動を反映するとされ<sup>41)</sup>、hPPの増加が食後の胃電図における正常波成分振幅の増加と相関するとの報告<sup>42)</sup>もあるが、他の消化管ホルモンとも複雑に関連しており、一元的には解釈が困難である。

さらに胃運動機能異常の発生機序として局所的因子の関与が指摘されている。糖尿病ラットを用いた検討では、胃幽門前庭部の神経障害の存在が指摘されており、ことにカハールの介在細胞 (interstitial cell of cajal : ICC) の数の減少と他の神経系との接合部の状態が変化することが確認されている<sup>43)</sup>。また、自然発症性糖尿病ラットでもストレプトゾトシン糖尿病ラットのいずれにおいても、胃幽門前庭部の神経叢の減少とは関係なく、neuronal nitric oxide synthase gene (nNOS) が減少していることが観察され、幽門蠕動運動障害の要因の可能性が指摘されている<sup>44)</sup>。しかも、この減少はインスリン治療によって回復することが報告されているが、その機序については不明である。一方、ヒトにおいては糖尿病性胃運動麻痺の患者で平滑筋の変性と纖維化が起こっているなどが報告されている<sup>45)</sup>。

以上のように胃運動機能障害は、局所的因子、自律神経による神経調節および液性調節系の変調によって起こる。本研究では自律神経による神経調節への効果についてのみ検討した。その結果、足三里穴への鍼刺激が低下した迷走神経の活動性を賦活させることにより、胃の反応性を改善させた可能性が示唆された。しかし、胃運動機能には局所的因子や液性調節系も複雑に関与していることから、飲水負荷に対する本研究で観察された効果を説明するには、症例数の増加や層化など糖尿病の程度を均一化する工夫に加え、種々の消化管ホルモンの活動とともに、心拍、発汗、血圧など詳細な自律神経活動をreal timeで測定した研究

が必要となる。また、動物による局所的因子も含めた基礎研究による作用機序の解明も今後の検討課題である。

また、今回の研究では、鍼刺激の胃運動への効果についてのみ検討であり、胃腸障害への臨床的効果についての検討を行っていない。このことから、胃運動機能障害に対しては、可能性への示唆にとどまざるを得ない。鍼治療が糖尿病の胃運動機能障害に起因する胃腸障害の治療法として有効であることを検証するには、RCTや1事例研究法などによる臨床デザインに基づいた臨床研究を行わなければならない。その場合は、一定回数の鍼治療での検討が必要である。今後は1事例研究法による臨床的有効性についても検討したいと考えている。

### 3. PDと糖尿病患者の背景因子との関連について

糖尿病における胃運動機能障害の発生要因あるいは予防方法の検討において有用な情報を検索する目的で胃電図所見、中でもPDと糖尿病の背景因子との関連性について解析するために多変量解析を行った。

これまでの多変量解析の結果については、Hb A1cの値が中心周波数の不安定性と有意な関連を持つことが報告されているのみである<sup>10)</sup>。従って飲水負荷後のPDの有無との関連については明らにはされていない。そこで、PDの有無と糖尿病の背景因子との関連性について検討した。

Logistic回帰分析においてPDを従属変数とした理由のひとつは、PDが胃運動機能における迷走神経活動を反映する指標であるとされていることによる<sup>27-30)</sup>。もう一つの理由は、鍼刺激の研究で自律神経障害群において足三里穴への置鍼刺激でPDの不明瞭化が改善され、明瞭に発現したことによる。PDの発現は、それに引き続く正常波成分の占める割合の増加を起こすことから、鍼刺激によるPDの発現は胃運動機能の活発化の指標にもなり得るものである。こういったことからPDを従属変数として採用した。一方、説明変数として採用した年齢、性別、BMI、罹病期間、Hb A1c、安静時正常波成分の占める割合、CV<sub>R-R</sub>の7変数は、それぞれ患者の基本情報、血糖コントロールに関する基本情報、胃電図における胃運動機能、自律神経活動の指標に当たることから変数

として組み入れた。なお、これらの説明変数以外に他の変数を調査していなかったことも理由のひとつとして挙げられる。

今回の我々の解析では、Kawagishiら<sup>10)</sup>の結果と同様にHbA1cが関連因子として抽出された。また、安静時の正常波成分の占める割合もPDの有無と関連する因子として抽出されたことから、血糖コントロール状態はPDの有無にも影響を与えることが示唆された。

しかし、CV<sub>R-R</sub>の変数は抽出されなかった。前述したようにEwingの評価法により自律神経障害有りと判定された患者群においてPDの異常を認めたが、Logistic回帰分析の対象となった患者群において、CV<sub>R-R</sub>は関連因子として抽出されなかった。これは自律神経機能の評価法の違いによるものではないかと考えた。Ewingの評価法は深呼吸や体位変化などの身体負荷時の自律神経機能の反応性から自律神経機能障害を判定するものであるが、CV<sub>R-R</sub>は安静状態下における評価である。しかもEwingの評価法は交感神経機能と副交感神経との両方の機能を総合的に評価したものであるのに対して、CV<sub>R-R</sub>は主として副交感神経機能を評価する指標とされている<sup>45)</sup>。このことから両者は、自律神経機能の評価内容を異にするものである。このことからCV<sub>R-R</sub>がPDの関連因子として抽出されなかつた可能性が高いと考えた。本来であれば多変量解析の実験においても、鍼刺激の実験と同様にEwingの自律神経機能評価法を用いて検討すべきであり、この点については、再度の検証が必要であると考えている。同様に患者の消化器症状についても説明因子として加えた検討が必要であると考えている。これらの課題は今後の検討課題として検索を予定している。

## 結 語

### 1. 鍼刺激が糖尿病患者の胃電図に及ぼす効果

12名の2型糖尿病患者を、Ewingの評価法による自律神経障害の有無によって2群に分類し、それぞれの群において飲水負荷による胃電図の変化を観察し、鍼刺激時と比較した。

1) 糖尿病患者群のうち、自律神経障害を有する群では、飲水後のpostprandial dip (PD)が明瞭でなかったが、足三里穴への鍼刺激時にはPDが明瞭となった。

2) 飲水負荷前後における正常波成分の占める割合は、自律神経障害を有する群では自律神経障害を有さない群と比較して有意に低かったが鍼刺激時には自律神経障害を有する群で正常波成分の占める割合が有意に増加した。

## 2. 糖尿病患者の多変量解析

PDと糖尿病に関連した背景因子の関係を解析するために糖尿病患者67名を対象に多変量解析を行った。

1) 糖尿病患者67名を対象として、logistic回帰分析を行った結果、HbA1cが低く、安静時胃電図の正常波成分の占める割合が多いほど、がPD出現する確率が高いことがわかった。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御指導を頂いた明治鍼灸大学内科学教室山村義治教授に深謝いたします。また、貴重な御助言を賜りました同大学健康鍼灸医学教室矢野忠教授並びに臨床鍼灸医学Ⅰ教室石崎直人講師に深く感謝いたします。さらに、本研究の実施にあたり多大なる御助言、御協力を頂いた同大学内科学教室小野公裕助手、同大学臨床鍼灸医学Ⅱ教室今井賢治講師に感謝するとともに、本研究の主旨を理解し、実験に参加して下さった患者の皆様に対して心より感謝申し上げます。

## 参考文献

- Kassander P : Asymptomatic gastric retention in diabetes (gastroparesis diabetorum). Ann Intern Med, 48 : 797-812, 1958.
- Loo FD, Palmer DW, Soergel KH et al : Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. Gastroenterology, 86 : 485-94, 1984.
- Campbell IW, Heading RC, Tothill P, Buist TAS et al. : Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. Gut 18:462-467 1977.
- 林 義峰、本郷道夫、佐竹賢三、豊田隆謙ら：糖尿病患者における胃排出能の検討。日本消化器病学会雑誌 84 (1) : 1-5, 1987.
- Alvarez WC : New methods of studying gastric preistasis. Am J Physiol, 58:476-493, 1922
- Koch KL, Stern RM, Stewart WR : Gastric emptying and gastric myoelectrical activity in patients with diabetic gastroparesis : Effect of long-term domperidone treatment. Am J Gastroenterol, 84 : 1069-1075, 1989.

- 7) 奥野 洋, 本郷道夫, 山田昌彦ら: 糖尿病性自律神経障害患者の Electrogastrography (EGG). 自律神経, 27 : 534-540, 1990.
- 8) Rothstein RD, Alavi A, Reynolds JC : Electrogastrography in patients with gastroparesis and effect of long-term cisapride. *Dig Dis Sci*, 38 : 1518-1524, 1993.
- 9) Jebbink HJA, Bravenboer BB, Akkermans LMA et al : Gastric myoelectrical activity in patients with type I diabetes mellitus and autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci*, 39(11) : 2376-83, 1994.
- 10) Kawagishi T, Taniwaki H, Nishizawa Y et al : Gastric myoelectrical activity in patients with diabetes. Role of glucose control and autonomic nerve function. *Diabetes Care*, 20 (5) : 848-854, 1997.
- 11) Koch K : Diabetic gastropathy. Gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus. A review of symptoms, pathophysiology, and treatment. *Dig Dis Sci*, 44(6) : 1061-75, 1999.
- 12) 姫井 孟, 内田耕三郎, 川西純暉: 糖尿病患者の体表面電極誘導胃電図—上部消化管運動促進剤の効果—. 臨床成人病, 21(10) : 141-144, 1991.
- 13) 米田裕和, 石崎直人, 今井賢治ら: 糖尿病患者の胃電図における飲水負荷の影響. 自律神経, 39 (1) : 80-86, 2002.
- 14) Chang CS, Ko CW, Wu CY et al : Effect of electrical stimulation on acupuncture points in diabetic patients with gastric dysrhythmia : A pilot study. *Digestion*, 64 : 184-190, 2001.
- 15) Chang CS, Chou JW, Ko CW et al : Cutaneous electrical stimulation of acupuncture points may enhance gastric myoelectrical regularity. *Digestion*, 66 : 106-111, 2002.
- 16) Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ et al : The value of cardiovascular autonomic function tests : 10years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 8 : 491-498, 1985.
- 17) 奥野 洋, 本郷道夫, 氏家裕明: 経皮的胃電気活動記録 (EGG : Electrogastrography) に関する基礎的検討. 日平滑筋, 25 : 55-60, 1989.
- 18) Chen JD, Lin Z, Pan J et al : Abnormal gastric myoelectrical activity and delayed gastric emptying in patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *Dig Dis Sci*, 41 (8) : 1538-1545, 1996.
- 19) 丹後俊郎, 山岡和枝, 高木晴良: ロジスティック回帰分析-SASを利用した統計解析の実際—. 朝倉書店, 東京 1996.
- 20) Fisher LD, Belle GV, Biostatistics. : A Methodology for the Health Sciences. John Wiley & Sons Inc, USA, pp630-647, 1993.
- 21) DePonti F, Fealey RD, Malagelada JR. : Gastrointestinal syndromes due to diabetes mellitus. In: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AI et al. eds. *Diabetic neuropathy*: Philadelphia: WB saunders, pp155-61 1987.
- 22) Feldman M, Schiller LR : Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Int Med*, 98 : 378-384, 1983.
- 23) Undeland KA, Hausken T, Svebak S et al : Wide gastric antrum and low vagal tone in patients with diabetes mellitus type I compared to patients with functional dyspepsia and healthy individuals. *Dig Dis Sci*, 41 : 9-16, 1996.
- 24) J Z Chen, R W McCallum : Electrogastrography principles and applications : Part IV Gastric emptying and Motility, Raven Press, New York, p247-305, 1994
- 25) Smout AJPM, Schee EJVD, Grashuis JL : What is measured in Electrogastrography? *Dig Dis Sci* 25(3) : 179-187, 1980.
- 26) 金桶吉起, 古池保雄, 櫻井信夫ら: Electrogastroenterography I. 健常人による方法論的検討. 自律神経 29 : 29-37, 1992.
- 27) Kobayashi Y, Kamiya T : Postprandial Electrogastrographic Changes with or without parasympathetic nerve blockade. *J Smooth Muscle Res*, 33 : 203-210, 1998.
- 28) 今井賢治, 岩 昌宏, 石丸圭莊ら: 胃癌患者およびその胃切除術後におけるElectrogastrography (EGG). 京都府立医科大学雑誌, 103 : 13-22, 1994.
- 29) 金桶吉起, 古池保雄, 桜井信夫ら: Electrogastrography II 神經変性疾患への応用. 自律神経 29 : 38-43, 1992.
- 30) Geldof H, Schee EJVD, Blankenstein MV et al : Effects of Highly Selective Vagotomy on Gastric Myoelectrical Activity. An electro-gastrographic study. *Dig Dis Sci*, 35(8) : 969-975, 1990.
- 31) Dundee JW, C McMillan : Positive evidence for P6 acupuncture antiemesis. *Postgrad Med J*, 67 : 417-422, 1991
- 32) Evans AT, Samuels SN, Marshall C et al : Suppression of pregnancy-induced nausea and vomiting with sensory afferent stimulation. *J Reprod Med*, 8 : 603-606, 1993.
- 33) Dundee JW, Ghaly RG, Bill KM et al : Effect of stimulation of the P6 antiemetic point on postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesthesia*, 63 : 612-618, 1989.
- 34) Beijing College of Traditional Chinese Medicine : Essentials of chinese acupuncture. Foreign Languages Press, Beijing, pp137, 1980.
- 35) Li Y, Tougas G, Chiverton S et al : The effect of acupuncture on gastrointestinal function and disorders. *Am J Gastroenterol*, 87 : 1372-1381, 1992.
- 36) Hasler WL, Soudah HC, Dulai G et al : Medication of hyperglycemia-evoked gastric-slow wave dysrhythmias by endogenous prostaglan-

- dins. Gastroenterology, 108 : 727-736, 1995,
- 37) Hamilton JW, Bellahsene BE, Reichelderfer M et al : Human electrogastrograms : comparison of surface and mucosal recordings. Dig Dis Sci, 31 : 33-39, 1986.
- 38) Shimada Y, Watanabe M, Shibahara N et al : Electrogastrographic power ratio in humans is not related to changes in antrum-skin distance but to antral motility. J Gastroenterol, 33 : 310-317, 1998.
- 39) 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. Neuroscience Research, 18 : 53-62, 1993.
- 40) Tada H, Fujita M, Harris M et al : Neural mechanism of Acupuncture-induced gastric relaxations in rats. Dig Dis Sci, 48(1) : 59-68, 2003.
- 41) Taylor IL, Feldman M, Richardson CT et al : Gastric and cephalic stimulation of human pancreatic polypeptide release. Gastroenterology. 75 : 432-437, 1978.
- 42) Kaneko H, Sakakibara M, Mitsuma T et al : Possibility of postprandial electrogastrography for evaluating vagal/nonvagal cholinergic activity in humans, through simultaneous analysis of postprandial heart rate variability and serum immunoreactive hormone levels. Am J Gastroenterology, 90 : 603-609, 1995.
- 43) Ordog T, Takayama I, Kwok W et al : Re-modeling of Networks of Interstitial cells of cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. Diabetes, 49:1731-1739, 2000
- 44) Watkins CC, Sawa A, Jafrey S, et al : Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy. J Clin Invest, 106: 373-384, 2000
- 45) Ejskjaer NT, Bradley JL, Buxton-Thomas MS, et al : Novel surgical treatment and gastric pathology in diabetic gastroparesis. Diabetic Med, 16(6):488-495, 1999
- 46) 日本自律神経学会編：自律神経機能検査-第3版。文光堂、東京、2000

## The Effect of Acupuncture at Zusanli (ST36) on Gastric Electrical Myoactivity After Water Ingestion in Patients with Diabetes

<sup>†</sup>YONEDA Hirokazu

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

### Abstract

**Objective :** The usefulness of acupuncture on diabetic gastropathy has been emphasized in recent years. The aim of the present study is to investigate the effect of acupuncture stimulation at Zusanli (ST36) on gastric myoelectrical activity following water ingestion in patients with diabetes.

**Methods :** Electrogastrography were performed in 67 subjects with type 2 diabetes to evaluate the myoelectrical response to ingestion of 150ml water. Of those subjects, 12 were further evaluated the response during acupuncture stimulation at ST36, and the response were compared between subjects with autonomic neuropathy and those with no autonomic neuropathy.

**Results :** Dominant frequency (DF) decreased after water ingestion in the subjects without autonomic neuropathy (n=6), and showing there was no significant interaction between two conditions, with and without acupuncture ( $p<0.99$ ). Although decrease in the dominant frequency (postprandial dip: PD) was not clearly evoked in the subjects with autonomic neuropathy, a significant difference in the response was noted under acupuncture stimulation, indicating a significant interaction ( $p=0.04$ ). The proportion of normogastria (2-4cpm) were significantly lower among subjects with autonomic neuropathy as compared with those without autonomic neuropathy ( $p=0.001$ ), which showed significant increase in gastric response after water ingestion when acupuncture stimulation was given at ST36. Further investigation on the relation between appearance of PD and the factors related with glycemic control or the other EGG findings using binomial logistic regression analysis in 67 patients with type 2 diabetes showed that HbA1c and the proportion of normogastria under resting condition were found to be significant.

**Conclusion :** Our result indicates that acupuncture at Zusanli may improve gastric myoelectrical activity especially in response to water ingestion in type 2 diabetic patients, and the gastric myoelectrical response to water ingestion correlates to the HbA1c and the proportion of normogastria under resting condition, respectively.

---

Received on November 14, 2003 : Accepted on January 13, 2004

† To whom correspondence should be addressed.

Meiji University of Oriental Medicine, Hiyoshi-cho, Funaigun, Kyoto 629-0392, Japan