

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 20日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22659149

研究課題名（和文）過敏性腸症候群の診断と最適治療のための非侵襲的大腸小腸運動機能評価システムの開発

研究課題名（英文）Development of a noninvasive colonic and small intestinal motility evaluation system for the diagnosis and optimum treatment of irritable bowel syndrome

研究代表者

岡久 稔也 (OKAHISA TOSHIYA)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：60304515

研究成果の概要（和文）：

本研究は、腸電位と腸蠕動音を測定し、大腸と小腸の運動機能を非侵襲的に評価するシステムを構築することを目的とした。ニプロ胃電計 EG を用いて、電極の位置を工夫しノイズを除去することによって、薬剤、睡眠、食事の腸運動に及ぼす影響を評価できることが確認された。腸蠕動音は、Short-Time Energy 法によって抽出でき、薬剤負荷試験による腸運動機能評価に利用できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

This study was aimed at developing intestinal motility evaluation system by measuring intestinal electric potentials and bowel sounds. By selecting the position of electrodes of Nipro electrogastrography and removing noises, the influences of drug, sleep, and meal to the intestinal motility were able to be evaluated. The bowel sounds could be sampled by the Short-Time Energy procedure. The analysis of bowel sounds will be used for drug tolerance tests for the intestinal motility evaluation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	0	1,300,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,800,000	150,000	1,950,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：下部消化管学（小腸、大腸）

## 1. 研究開始当初の背景

過敏性腸症候群（IBS）は、腹痛と便秘異常が持続し、画像検査で異常を認めない機能的疾患である。全世界での有病率は人口の10～20%と推定され、我国の推定患者数は約

1200万人、20～40歳代に好発し、欠勤や医療費による社会経済的損失が大きい疾患群である。近年、IBSを始めとする様々な機能的疾患に関与する遺伝子異常が報告され、また、セロトニン、炎症性サイトカイン、局所粘膜異常、腸脳相関などがIBDの病態に関与

することが明らかとなり、IBSの病態解明に基づく新薬開発(セロトニン5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬など)が進められている。しかし、IBSの診断や病態評価は腹痛や便通異常を指標としているため、病院でのIBS診断率は20%台と低く、治療効果判定も困難で、簡便かつ客観的な診断と病態評価法の確立が望まれている。

IBSには大腸のみならず小腸の運動異常も関与することが報告されている。しかし、現在の腸運動機能検査法であるX線を使ったマーカ法、圧トランスデューサー挿入による内圧測定法、バロスタット法などは簡便に測定することができず、広く臨床使用されていない。また、日常生活を行いながらの長時間の評価や大腸と小腸と両方の運動機能を同時に評価することも不可能である。

消化管電位の測定は、胃電位の測定による胃運動の評価が行われ、胃電図計が市販されている。大腸および小腸の運動に関与する腸電位(大腸2~3cpm、小腸9~12cpm)の存在が報告されているが、測定法や評価法が確立されておらず、臨床応用には至っていない。腸蠕動音は、聴診器を用いて聴取され、腸閉塞などの疾患や腸運動の評価に利用されているが、客観的な評価が困難である。電子聴診器や市販されている腸蠕動音記録装置は、用手的に聴診部位を固定して測定する必要があり、長時間の評価は困難である。腸電位と腸蠕動音の評価システムが確立し、薬剤負荷試験や日常生活を行いながらの腸運動機能評価が可能となれば、IBSの客観的かつ非侵襲的な診断や病態評価、治療効果判定に利用できる可能性が考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究は、腸電位と腸蠕動音を同時記録して解析し、大腸と小腸の運動機能を非侵襲的に評価することによって、IBSの最適治療を行うための簡便かつ客観的な診断と詳細な新しい病型分類を可能とする大腸小腸運動機能評価システムを構築することを目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) 腸電図システム

#### ①記録装置

胃電図の長時間測定に臨床使用されているニプロ胃電計EG(ニプロ、東京)を使用し、電極は3M™ Red Dot™ Monitoring Electrode(住友3M、東京)を使用した。

#### ②測定方法

中心電極と4カ所の表面電極との双極誘導法により、サンプリング周期1秒、高域遮断周波数12cpmの条件で、3チャンネル(大

腸電位測定時)または4チャンネル(大腸小腸電位測定時)の腸電位を測定した。

#### ③解析方法

ニプロ胃電計EGの専用解析ソフト(NIPRO ESC2、ニプロ)を用いて、収集した腸電位を高速フーリエ変換(サンプル数512、窓関数ハニング)にて周波数解析した。解析結果を、波形表示、3次元グラフ表示、カラーマップグラフ表示、ドミナントグラフ表示し、ピーク周波数、ピーク周波数のパワー、3領域(1.6~2.4cpm、2.4~9.0cpm、9.0~12.0cpm)のパワーの推移を検討した。

### (2) 腸電図に関する検討

#### ①大腸小腸電位の計測・評価

左下腹部は大腸(S状結腸)が体表面近くに位置し、大腸電位を計測しやすい部位である。今回、腹部超音波装置でS状結腸を同定後、S状結腸の長軸方向に一致するように超音波プローベの両外側に電極を配置し、頭側を中心電極、尾側をCh-1とし、この長軸方向に直行する線上に2点を取り、その臍側をCh-2、外側をCh-3とし、大腸の活動電位を表現する2cpmの電位が最も計測しやすい部位を検討した(図1A)。さらに、呼吸の影響を受けにくく、小腸電位(9~12cpm)を含む12cpmまでの電位を収集するために最適な中心電極と4カ所の表面電極の部位を検討した。

#### ②蠕動促進薬による負荷試験

健常成人に12時間の絶食後仰臥位安静状態で腸電位の測定を開始し、30分後に蠕動促進薬(クエン酸モサプリド10mg)を経口投与し、その後120分間腸電位の計測を行った。3名には36点の圧センサー付カテーテルをS状結腸に挿入し、ManoScan360(Sierra Scientific Instrument、USA)を用いて大腸内圧波形も同時測定し、腸電位の推移と比較検討した。

#### ③24時間の腸電位記録

日常生活を行いながら、24時間の腸電位計測を行い、収集したデータにリアフェーズフィルタによるノイズ除去を行い、睡眠、食事の腸電位に及ぼす影響の評価が可能であるか検討した。

### (3) 腸音図システム

#### ①記録装置

数種類の腸蠕動音収集用機器の利用を試みたが、最も広範囲の周波数帯(50~2000Hz)の音を安定して収集可能な電子聴診器(Cardionics E-ScopeII、Cardionics、USA)を用いて腸蠕動の収集を行なった。腸蠕動音の記録は、オーディオインターフェイス

(MTR ZOOM/R16、ズーム、東京)を用いて行った。また、小型で携帯可能な記録装置(4チャンネル・ポータブル・レコーダー&ウェーブ・エディターR-44、ローランド、静岡)も雑音評価試験における長時間の腸蠕動音の記録に使用した。

## ②測定方法

臍上部 12cm、臍右側 9cm、臍左側 9cm の3点に電子聴診器のチェストピースの中心が位置するように配置してテープで固定した(図1C)。3点の腸蠕動音を、サンプリング周波数 44.1kHz で時刻を合わせて記録し、デジタル分解能 16bits/sample、WAV 形式でSDカードに保存した。

## ③解析方法

電子聴診器の周波数帯(50~2000Hz)を考慮してダウンサンプリングを適応し、サンプリング周波数を 44.1kHz から 4000Hz に変換し、独自に開発したソフトによって解析した。解析に際しては、収集音を波形グラフ表示し、目視と聴診にて腸蠕動音を同定した。収集した音を5分間隔の区間に分割し、腸蠕動音の抽出を行った。抽出された腸蠕動音の変化を評価するために、腸蠕動音時間(Sound Time、ST):5分間に発生した腸蠕動音の総発生時間の1分あたりの平均値(s/min)および腸蠕動音間隔(Sound-Sound Interval、SSI):5分間に発生した腸蠕動音の間隔の平均値(s)の推移を検討した。

## (4)腸音図に関する検討

### ①腸蠕動音の計測・評価

健常成人に遮音室で腸蠕動音を計測した。腸蠕動音の波形およびスペクトログラムを表示し、蠕動音の周波数帯域と強さ、最強点の評価を行った。腸蠕動音抽出には、振幅エネルギーを用いた検出方法である Short-Time Energy 法を適用し、遮音室で測定した音から腸蠕動音を選択的に抽出するために適したフレーム幅と閾値を検討した。

### ②蠕動促進薬による負荷試験

健常成人に対して、12時間の絶飲食後、仰臥位安静状態で蠕動促進薬(クエン酸モサプリド 10mg)を用いた負荷試験を施行し、腸電位も同時に測定した。腸蠕動音時間(ST)およびS-S間隔(SSI)の推移を調べ、腸電位の推移と比較した。

### ③24時間の腸蠕動音記録

遮音室で、音声、摩擦音、飲水音、呼吸音を測定し、その周波数帯域と強さを検討した。さらに、日常生活を行いながら24時間の腸蠕動音計測(雑音評価試験)を行い、腸蠕動音の評価が可能であるか検討した。

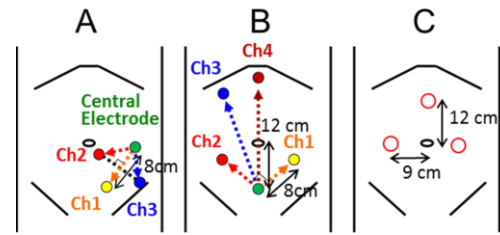


図1 電極の位置と腸蠕動音収集部位。A:大腸電位測定(3チャンネル)、B:大腸小腸電位測定(4チャンネル)、C: 腸蠕動音収集部位(3ヶ所)、腸電位と同時に測定した。

## 4. 研究成果

### (1)腸電図システム

#### ①大腸小腸活動電位の計測・評価

S状結腸の長軸方向に一致するCh-1において、大腸電位を表す2cpm(1.6~2.4cpm)の電位のパワーが最大となった(図1A)。様々な条件で計測を行なった結果、呼吸の影響を軽減し、大腸電位(1.6~2.4cpm)と小腸電位(9~12cpm)を含む12cpmまでの電位を収集するために、最適な中心電極と4カ所の表面関電極の部位は、中心電極:臍下12cm、Ch-1:中心電極より左斜上45°8cm、Ch-2:中心電極より右斜上45°8cm、Ch-3:右季肋部鎖骨中線、Ch-4:剣状突起下であった(図1B)。カラーマップグラフ、ドミナントグラフ表示は、表示時間を調節することによって腸電位の推移を理解するのに有効であった。

#### ②蠕動促進薬による負荷試験

ピーク周波数は2cpm前後で推移し、クエン酸モサプリド投与60分後より、ピーク周波数のパワーの増加を認め、90分後に最大となり、S状結腸内圧波形のピーク周波数のパワーの推移と一致した(図2D)。2.4~9cpmおよび9~12cpmの腸電位パワーも次第に増加し、90分以降に最大となった。

#### ③24時間の腸電位記録

リニアフェーズフィルタによるノイズ除去を行うことによって、睡眠中の寝返りや食後の安静座位時の体動の影響を軽減し、24時間記録による睡眠や食事の腸電位に及ぼす影響を評価することが可能であった(図3)。健常成人では、覚醒時に比べて夜間睡眠中には腸電位のパワーは減少し、数分間続く2cpmを中心とする腸電位の上昇を数回認められた。腸電位は低電圧であり、歩行などの運動時には、ノイズ除去を行なっても腸電位の評価は困難であり、24時間の腸電位評価の際には、行動記録表の記入と電位記録へのイベントチェックを行い、安静状態での評価を行うことが重要であった。

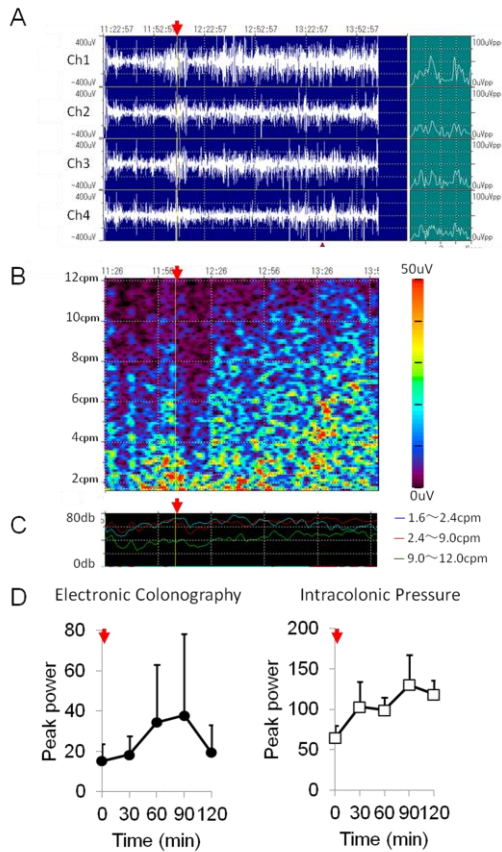


図 2 クエン酸モサプリド負荷試験の腸電図。赤矢印時にクエン酸モサプリド 10mg を内服。A:波形グラフ、B:カラーマップグラフ (Ch1)、C:ドミナントグラフ (Ch1)、C:大腸電位 (n=26) と大腸内圧 (n=3) のピーク周波数のパワーの推移

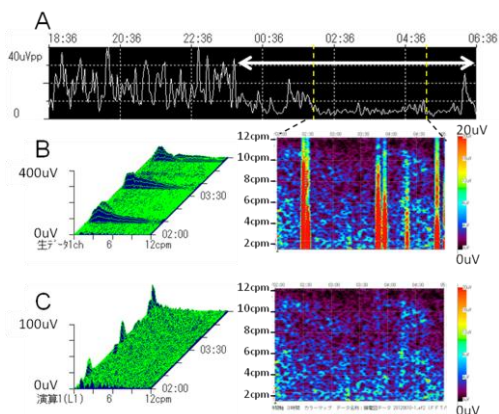


図 3 腸電位の長時間記録。A:2cpm の電位の推移、矢印は睡眠中を示す、B:ノイズ除去前の 3 次元グラフとカラーマップグラフ、C: ノイズ除去後の 3 次元グラフとカラーマップグラフ

## (2) 腸音図システム

### ① 腸蠕動音の計測・評価

腸蠕動音の収集の際には、ノイズ低減のために集音部の固定が重要であった。雑音成分が低周波数帯域に多く存在することが確認できたため、ハイパスフィルターを適用して 80Hz 以下の信号を除去した。3 点の計測部位の中で腸蠕動音の最強点は臍右側 9cm であり、遮音室において臍右側 9cm の部位で測定した腸蠕動音を用いて腸蠕動音抽出条件の検討を行った。5 名の健常成人より収集した腸蠕動音 (n=177) について、Short-Time Energy 法により、最も精度良く腸蠕動音を抽出するためのフレーム幅 (32、64、128) と閾値 (0.1~0.00001) との組み合わせを ROC 曲線を用いて検討した。最適な条件は、フレーム幅 32、閾値 0.00001 であった。腸蠕動音抽出の感度 0.876、偽陽性率 0.175 であり、遮音環境ではこの条件で腸蠕動音の抽出が可能であった。

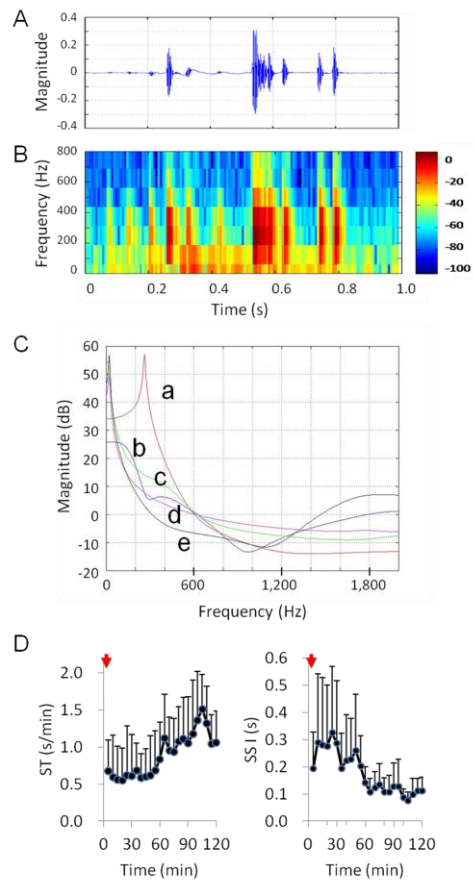


図 4 遮音室で計測した腸蠕動音。A:波形グラフ、B:カラーマップグラフ、C:腸蠕動音および雑音の周波数帯域と強さ、a 腸蠕動音、b 音声、c 摩擦音、d 飲水音、e、呼吸音、D:クエン酸モサプリド負荷試験 (n=9) の腸蠕動音時間 (ST) と腸蠕動音間隔 (SSI) の推移、赤矢印時にクエン酸モサプリド 10mg を内服した。



## ②蠕動促進薬による負荷試験

クエン酸モサブリドの内服によって、腸蠕動音時間 ST は 60 分後より増加し、100 分でピークとなった。腸蠕動音間隔 SSI も 60 分後に減少し、その後 120 分後まで減少した状態が持続した(図 4)これらの指標の推移は、腸電位のピークパワーの推移と同じ傾向を示したが、個々の症例では、腸電位の推移と一致しない症例も見られた。腸蠕動音の発生には、腸の運動に加え、腸内環境(食物ガスの発生や狭窄など)が影響すると考えられ、腸電位と腸蠕動音を同時に測定することによって、腸内環境を把握できる可能性が示唆された。また、収集された腸蠕動音の振幅は体格によって影響を受け、BMI の大きい肥満傾向の対象者では、振幅が小さくなる傾向があり、腸蠕動音のパワーの評価に際しては注意が必要と考えられた。

## ③24 時間の腸蠕動音記録

蠕動音の周波数帯域は、0~600Hz に分布し、200~300Hz にピークを有した(図 4C)。遮音室で測定した音声、摩擦、飲水、呼吸による雑音の周波数帯域は、80Hz 以下にピークを認めたため、ハイパスフィルターを適用して 80Hz 以下の信号を除去した。しかし、日常生活環境下での腸蠕動音の計測では、環境雑音(機械音など)や声の影響が大きく、腸蠕動音を選択的に抽出することが困難となり、新たな腸蠕動音抽出法の開発が必要と考えられた。

現在、上記成果に関する論文投稿、特許申請準備ならびに IBS 症例、炎症性腸疾患、健康成人に腸電図システム、腸音システムを用いたデータ収集を行い、IBS や炎症性腸疾患の診断および病態評価、詳細な病型分類の可能性に関する検討ならびに個々の波形の特徴を抽出するソフトの開発を進めている。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

- ①楠本悟史、榎本崇宏、岡久稔也、庄野弘一、Udantha R. Abeyratne、芥川正武、小中信典、木内陽介：腸蠕動音解析による薬剤投与前後の腸活動評価、電子情報通信学会技術研究報告、ME とバイオサイバネティクス研究会 MBE2011-27、査読なし、Vol.111, No.121、2011、pp.37-39
- ②楠本悟史、榎本崇宏、岡久稔也、庄野弘一、Abeyratne R. Udantha、芥川正武、小中信典、木内陽介：腸蠕動音解析による薬剤服用前後の腸活動の評価、電気関係学会四国支部連合大会講演論文集、査読なし、No.14、2011、pp.241
- ③庄野弘一、榎本崇宏、岡久稔也、Abeyratne R. Udantha、楠本悟史、芥川正武、小中信典、

木内 陽介：ARMA モデルを活用した腸蠕動音自動抽出、電気関係学会四国支部連合大会講演論文集、査読なし、No.14、2011、pp.240

- ④楠本悟史、榎本崇宏、Abeyratne R. Udantha、庄野弘一、芥川正武、岡久稔也、木内陽介：腸音解析による腸の活動評価、電気関係学会四国支部連合大会講演論文集、査読なし、No.8、2010、pp.204

[学会発表](計 6 件)

- ①楠本悟史、榎本崇宏、岡久稔也、庄野弘一、Abeyratne R. Udantha、芥川正武、小中信典、木内陽介：腸蠕動音解析による薬剤服用前後の腸活動の評価、2011.11.20、第 11 回四国電気電子学会、徳島大学(徳島)
  - ②庄野弘一、榎本崇宏、岡久稔也、Udantha R. Abeyratne、楠本悟史、芥川正武、小中信典、木内陽介、ARMA モデルを活用した腸蠕動音自動抽出、2011.11.20、第 11 回四国電気電子学会、徳島大学(徳島)
  - ③楠本悟史、榎本崇宏、岡久稔也、庄野弘一、Udantha R. Abeyratne、芥川正武・小中信典、木内陽介、腸蠕動音解析による薬剤投与前後の腸活動評価、2011.7.8-9、ME とバイオサイバネティクス研究会 徳島大学(徳島市)
  - ④岡久稔也、梶雅子、岡本耕一、岡村誠介、高山哲治：腸電位測定による簡便かつ非侵襲的大腸運動機能評価法の確立、2011.2.18-19 日、第 7 回日本消化管学会総会学術集会：コアシンポジウム、国立京都国際会館(京都)
  - ⑤楠本悟史、榎本崇宏、Abeyratne R. Udantha、庄野弘一、芥川正武、岡久稔也、木内陽介：腸音解析による腸の活動評価、2010.9.20、第 10 回四国電気電子学会、徳島大学(徳島)
  - ⑥Masako Kaji, Tetsu Tomonari, Miwako Kagawa, Azusa Saito, Miho Tsuda, Rie Harada, Tetsuo Kimura, Shinji Kitamura, Hiromi Yano, Koichi Okamoto, Miyako Niki, Toshiya Okahisa, Seisuke Okamura and Tetsuji Takayama : Usefulness of electrocolonography for evaluation of colonic motility, 2010.5.1-5, Digestive Disease Week 2010, (New Orleans, USA)
- ## 6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
岡久 稔也 (OKAHISA TOSHIYA)  
徳島大学・病院・講師  
研究者番号：60304515
  - (2) 研究分担者  
岡本 耕一 (OKAMOTO KOICHI)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部・助教  
研究者番号：60531374

芥川 正武 (AKUTAGAWA MASATAKE)  
徳島大学・大学院ソシオテクノサイエンス  
研究部・講師  
研究者番号：90294727

榎本 崇宏 (EMOTO TAKAHIRO)  
徳島大学・大学院ソシオテクノサイエンス  
研究部・助教  
研究者番号：90418989