

研究区分：若手研究

ラットオピオイド誘発性便秘症モデルの確立

岡田 岬

鍼灸学部 鍼灸学科

目的

手術後の疼痛やがん性の疼痛管理に使用されるオピオイド鎮痛薬は、副作用としてオピオイド誘発性便秘症（Opioid-induced constipation：OIC）を引き起こすことが知られている。オピオイド誘発性便秘症は患者のQOL低下につながり、さらに低用量のオピオイド鎮痛薬の使用でも誘発されることから、厄介な副作用であると認識されている。鍼通電療法は術後の疼痛を緩和し、疼痛管理のためのオピオイド鎮痛薬の使用を減少させるという報告がある（石丸 2000, Wu MS 2016）。鍼通電療法は手術後の多様な症状に対して効果的であると考えられ、OICにおける鍼通電療法の効果についても検討することは非常に臨床的に重要である。

我々はこれまでにラット結腸伝播運動の測定方法を確立し、術後イレウスに対する鍼通電刺激の有効性とその作用機序について検討してきた（Okada M 2019）。また評価として、今まで Geometric Center（GC）を用いていたが、より簡便な評価方法として最大移送距離（Maximum migration length：MML）を算出することが出来る。なお、無介入のラットでのMMLによる結腸伝播運動の解析についてはすでに学会で発表しており、MMLでも十分に結腸伝播運動を評価できる（Okada M 2017 年発表 ISAM）。本研究では、OICモデルラットの鍼通電刺激の効果とその作用機序を明らかにする前段階として、MMLを用いてOICモデルの確立を目的とする。

方法

SD系雄性ラットをVehicle群（n=4）、OIC群（n=1）に分けた。両群を麻酔下にて、X線不透過性マーカーを注入するためのシリコンカテーテルを盲腸から結腸側に向けて挿入後、反対側は皮下を通して肩甲間部に固定した。手術後に5日間の回復期間を設けて測定した。OIC群は μ 受容体アゴニスト（ロペラミド塩酸塩）を酢酸に溶解し、生理食塩水で100倍希釈し最終濃度0.1%ロペラミド溶液を作成し4.0 mg/kgの容量で1日2回、測定3日前から3日間連続で背部正中線上に皮下注射を行った。Vehicle群は酢酸を生理食塩水に100倍希釈した酢酸溶液をOIC群と同量、同頻度注射した。測定は留置カテーテルから

マーカー20粒を生理食塩水とともに注入し、腹部を注入直後から60分毎に240分後までソフトX線で撮像を行った。手術から測定まで、両群において自由摂食とした。撮像した画像からGCおよびMMLを算出し、Vehicle群がOICの対照として有益であるか検討するため、Vehicle群と無介入群として以前発表したデータ（Okada M 2017 年発表 ISAM）のMMLを群間比較として二元配置分散分析により比較した。その上でVehicle群のGCとMMLを二元配置分散分析により比較した。有意水準は5%とした。OIC群はサンプル数が少ないため、統計比較を実施せず、1例の結果を提示する。

結果

A. 無介入群とVehicle群の比較

無介入群とVehicle群のMMLの比較を図1に示す。無介入群とVehicle群には交互作用が認められなかった（ $p=0.15$ ）。

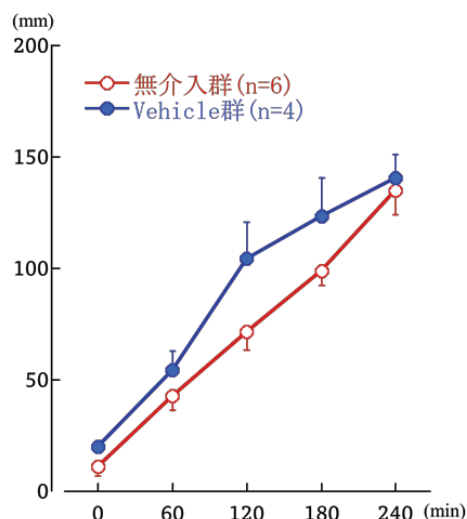


図1 無介入群とVehicle群の比較

データは平均 ± 標準誤差で示した。両群のMMLに交互作用は認められなかった（ $p=0.15$ ）。○無介入群（n=6）、●Vehicle群（n=4）

B. Vehicle群のGCとMMLの比較

Vehicle群のGCとMMLの比較を図2に示す。GCとMMLには作用が認められなかった（ $p=0.97$ ）。

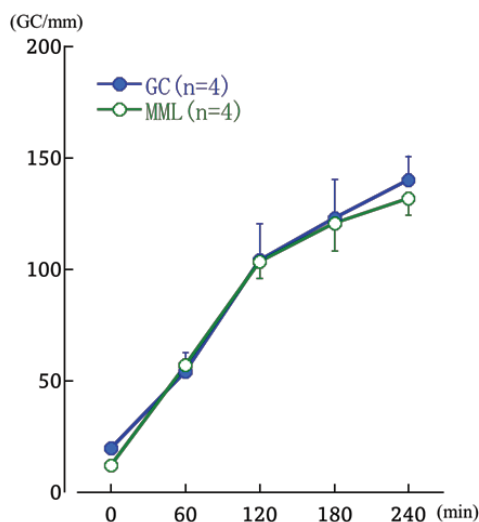


図2 Vehicle群のGCとMMLの比較

データは平均 ± 標準誤差で示した。Vehicle群のGCとMMLに交互作用は認められなかった ($p=0.97$)。●GC, ○MML

C. OIC群のGCとMML

OIC群のGCとMMLの比較を図3に示す。GCとMMLともに結腸伝播運動の遅延を示した。しかし、GCでは240分地点で数値の上昇が見られた一方、MMLでは180分地点で数値の上昇が見られ、経時変化に差が見られた。

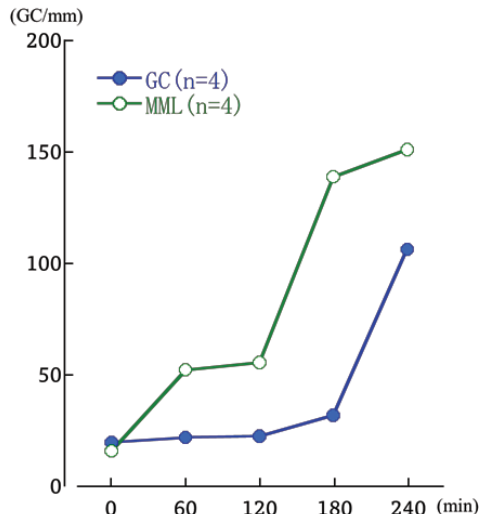


図3 OIC群のGCとMML

データは1匹の値を示した。GCとMMLともに結腸伝播運動の遅延傾向を示したものの、経時変化に差異が見られた。●GC, ○MML

考察

本研究はOICモデルラットの作成に伴い、GCより簡便な評価方法であるMMLの使用の検討を行った。すでにMMLの有用性についての報告は行っているが、今回はモデルラットでの評価という点が前回とは異なっている。

無介入群とVehicle群のMMLに交互作用が認められなかったことから、Vehicle群はOIC群の対照として使用できることが示唆された。また、Vehicle群のGCとMMLを比較したところ、交互作用を認めなかったことから、GCとともにMMLも使用できると考えられる。また、今回はサンプル数が少ないが、OIC群の結腸伝播運動の遅延傾向が確認された。GCとMMLの経時変化の差異については、今後サンプル数を増やすことによって解析を実施することを検討している。本研究においては、最も移動したマーカー1粒の距離を反映したMMLは、マーカー20粒を総合的に反映したGCよりも簡便ではあるものの、正確性は劣ると考えられる。サンプル数が少ない場合のMMLは不向きであることが示唆される。

OICモデルラットの作成及びMMLの有用性については、本研究ではサンプル数が少なく、検討には不十分である。今後はサンプル数を増やすことによって正確な比較検討を行い、モデル作成の上で鍼治療の効果を研究することを計画している。

論文及び学会発表

今年度採択された科研費の内容の補助的な研究と位置付け、今後科研費の研究の内容と併せて学会発表および論文投稿を検討している。若手研究「オピオイド誘発性便秘症に対する鍼治療の有効性の検討」

参考文献

1. 石丸圭荘：腹部外科手術後疼痛に対する鍼鎮痛の効果と内因性鎮痛物質の関係．明治鍼灸医学，26：11-22．2000．
2. Ming-Shun Wu, Kee-Hsin Chen, I-Fan Chen, Shihping Kevin Huang, Pei-Chuan Tzeng, Mei-Ling Yeh, Fei-Peng Lee, Jaung-Geng Lin, Chieh-feng Chen: The Efficacy of Acupuncture in Post-Operative Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One, 11(3):e0150367. 2016.
3. Misaki Okada, Kazunori Itoh, Hiroshi Kitakoji, Kenji Imai: Mechanism of Electroacupuncture on Postoperative Ileus Induced by Surgical Stress in Rats. Medical acupuncture, 31(2):109-115. 2019.
4. M Okada, S Taniguchi, H Taniguchi, K Isaji, H Kitakoji, K Itoh, K Imai: Colonic transit can be measured by geometric center analysis for time-course on non-anesthesia rat. ISAN 2017, Nagoya, 2017.9.1.