

研究区分:若手研究

オピオイド誘発性便秘症による結腸伝播運動の遅延に対する
鍼刺激の影響とその作用機序

岡田 岬

鍼灸学講座 鍼灸学ユニット

【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。OIC 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。一昨年度の学内研究助成にて OIC のモデルラットを作成し、不完全ではあるものの、モデルラットの結腸伝播運動の遅延を確認した。また対照群において、従来使用されている geometric center (GC) と簡易的な評価方法である最大移送距離 (Maximum migration length: MML) に交互作用を認めないことから、MML による評価も可能であることが示唆された (Okada M 2017 年発表 ISAM)。

EA 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)。EA 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 EA 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。昨年度、OIC に対する EA の効果について報告を行った (岡田 2022 第 75 回自律神経学会)。OIC によって遅延したラット結腸伝播運動は EA によって改善した。

本研究では、MML による評価によって、OIC モデルラットの結腸伝播運動の遅延に対する EA の効果の作用機序を検討することを目的とした。

【方法】

SD 系雄性ラットを OIC+EA 群 (n=6)、OIC+EA+アトロピン群 (n=5)、OIC+ナロキソン群 (n=2) に分けた。全群を麻酔下にて、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。全群に 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。OIC+EA 群と OIC+EA+アトロピン群は結腸伝播運動の測定の前に、足三里穴 (ST36) 相当部位に 34 号ステンレス鍼を約 5mm 刺入し、EA (10Hz, 0.01mA) を 20 分間行った。OIC+EA+アトロピン群は EA 前に、OIC+ナロキソン群は測定前にそれぞれ薬剤 (アトロピン 0.05mg/kg, ナロキソンメチオチド 5mg/kg i.p.) を投与した。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、3 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、群内比較として OIC+EA 群、OIC+EA+アトロピン群の GC と MML を二元配置分散分析により比較した。群間比較として OIC+EA 群、OIC+EA+アトロピン群の 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。本研究において OIC+ナロキソン群はデータ数が少ないことから、統計処理は行わずデータのみを提示する。

【結果】

A. OIC+EA 群の GC と MML の比較

OIC+EA 群 (n=6) の GC と MML に交互作用は認めなかった (図 1, $p=0.973$)。

B. OIC+EA+アトロピン群の GC と MML の比較

OIC+EA+アトロピン群 (n=5) の GC と MML に交互作

用は認めなかった (図 2, $p = 0.996$).

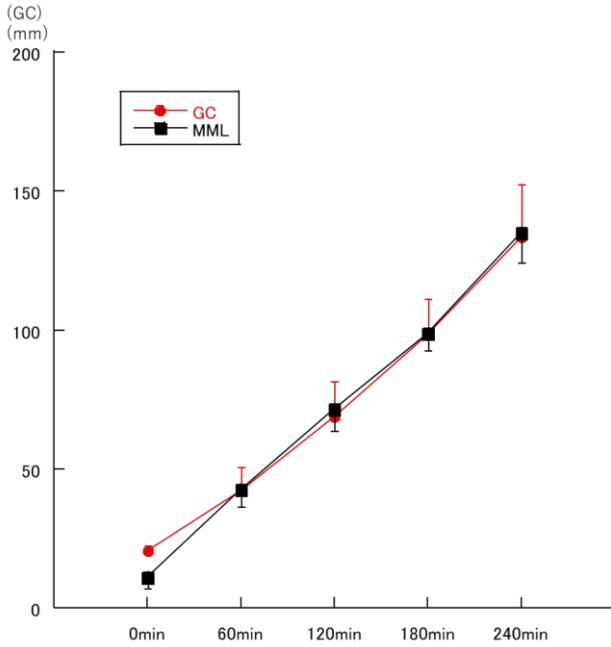


図 1 OIC+EA 群の GC と MML の比較
データは平均±標準誤差で示した。●GC, ■MML

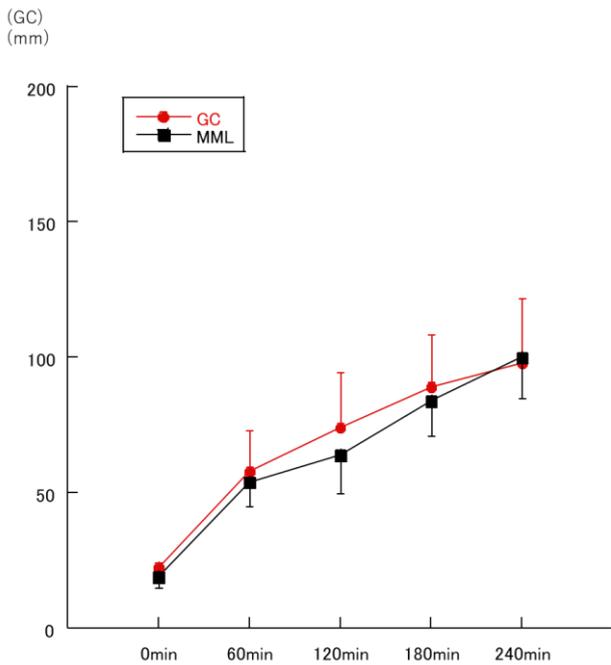


図 2 OIC+EA+アトロピン群の GC と MML の比較
データは平均±標準誤差で示した。●GC, ■MML

C. OIC+EA 群と OIC+EA+アトロピン群の MML の比較

OIC+EA 群と OIC+EA+アトロピン群の MML に交互作用は有意でないものの、傾向を示した (図 3, $p = 0.10$).

D. OIC+ナロキソン群の GC と MML

OIC+ナロキソン群の 2 匹の GC と MML の平均値をグラフ (図 4) に示す. 通常時の結腸伝播運動より亢進した傾向がみられた.

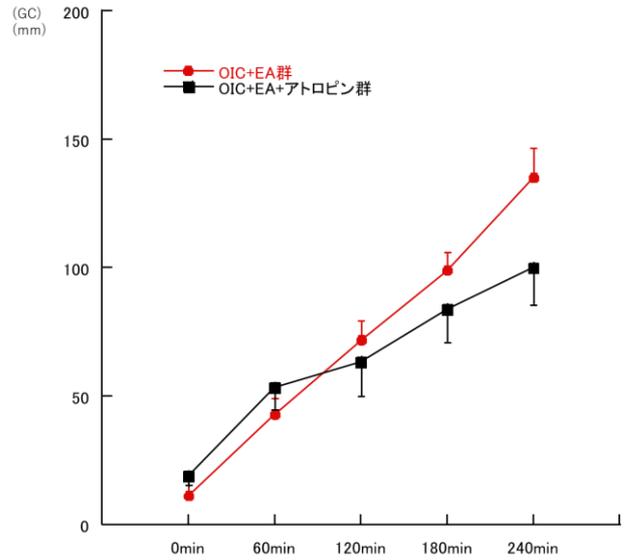


図 3 OIC+EA 群と OIC+EA+アトロピン群の MML の比較
データは平均±標準誤差で示した。●OIC+EA 群, ■OIC+EA+アトロピン群

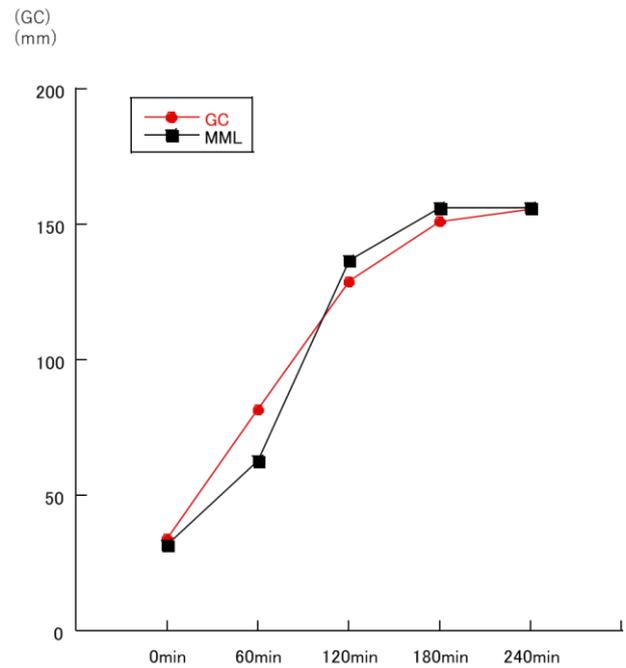


図 4 OIC+ナロキソン群の GC と MML
データは平均で示した。●GC, ■MML

【考察】

今までも学内助成の検討により OIC モデルラットの作成と EA の効果の測定に伴い, 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 (Okada M 2017 年発表 ISAM), 今回はモデルラットでの評価という点が以前の発表とは異なっている。

本研究では, OIC に対する EA の効果の作用機序の検討として, 薬理的介入を行った。OIC+EA 群および OIC+EA+アトロピン群の GC と MML には有意差がなく, これまでの報告と同様に群内の GC と MML については同様の変化パターンを示すと示唆される。

OIC+EA 群と OIC+EA+アトロピン群の MML の間には有意差がないものの, 交互作用がみられる傾向にあった。MML による評価で, EA の効果がアトロピンによって拮抗されることが示唆された。本研究ではサンプル数が少ないことが傾向に留まる結果となったことが考えられる。今後はサンプル数を増やして更なる検討を行う予定である。

OIC+ナロキソン群はサンプル数が少ないことから, 今回は 2 例のみの提示となった。ナロキソンメチオチドは μ 受容体の拮抗薬であるため, ロペラミド塩酸塩とは反対の作用がある。本研究で提示した 2 例では結腸伝播運動の亢進が伺える。今後はサンプルサイズを増やし, OIC に対する EA の効果と作用機序について更なる検討を行う予定である。

【結語】

本研究では, MML と GC の比較を行い, MML の有用性について検討した。MML による評価は, OIC モデルラットの結腸伝播運動の遅延に対する EA の効果の作用機序の解明に有用であることが示唆されたが, サンプルサイズについては検討が必要である。

【論文及び学会発表】

- 1) 岡田岬: 基礎研究から学んだ自律神経領域における鍼灸医学の可能性. 第 71 回全日本鍼灸学会学術大会, 東京, 22 年 6 月 4 日
- 2) 岡田岬, 谷口授, 谷口博志, 北小路博司, 今井賢治: オピオイド誘発性便秘症に対する鍼刺激の影響. 第 75 回日本自律神経学会, 埼玉, 2022 年 10 月 28 日

【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.