

心拍変動解析を用いたテレメトリー埋込み手術後の疼痛評価

Evaluation of pain in autonomic nervous system function using telemetry transmitter

○坂井勝彦*1, 水流功春*1 *1プライムテック株式会社 研究支援部
○Katsuhiko SAKAI*1, Yoshiharu TSURU*1 *1 Application Support Dept., PRIMETECH CORPORATION

1. Background & Purpose

疼痛は、生体にとって重要な防御機構であり、臨床では心電図、血圧、体温に次ぐ重要なパラメーターともいわれる。しかし、評価系においては臨床と非臨床つまり、ヒトと動物では評価内容が他の評価系と比べて一致しない部分が多い、そのためか研究開発も思うように進まない面がある。また、近年の急激な実験動物に対する動物愛護面から実験中での疼痛処置が必要になってきている。

しかし前述のように臨床では主観的な評価系(図1)が多く、非臨床の実験動物に対しては適応できなく、熱刺激評価(テイルフリック試験:Tail flick test,ホットプレート試験:Hot plate test...)、機械刺激評価(von Frey test,自動デジタル式von Frey test,...)および化学刺激評価(ホルマリンテスト:formalin test,酢酸ライジングテスト:acetic acid writhing test...)1)2)等で評価されている。また最近では筋電図(EMG)測定を利用した疼痛評価³⁾もできた。また、疼痛の原因には侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、および心因性疼痛...さまざまな起因があり評価が複雑になり、そこに加えて動物実験では①動物種②モデル③疼痛刺激④疼痛評価(図2)の要因を熟考し実験デザインを構築しなければならず、さらに過度の評価系は動物愛護の観点からも実施できない難しさがある。

そこで、今回疼痛により交感神経の緊張をテレメトリー送信器埋込み直後の循環データ(血圧、心電図)を用いて抗炎症鎮痛薬の2種(ブプレノルフィン、メロキシカム)の投与前後の周波数領域での心拍変動解析(Heart Rate Variability)評価の可能性を検討した。(図3)

動物実験での疼痛評価の1つ提案として心拍変動を用いての評価を検討した。

2. Material & Methods

【動物】カニクイザル(*Macaca fascicularis*):雄:4頭:3~6歳齢 中国、カンボジア産
【測定送信器】PhysioTel 送信器(Data Sciences International):心電図、血圧、体温、活動量
【測定ソフトウェア】DataquestA.R.T.™Ver4.3(Data Sciences International)
【測定ソフトウェア】Ponemah Ver6.4(Data Sciences International)
【評価方法】動物に測定送信器本体を腹腔内に留置し、血圧カテーテルを右大腿動脈から挿入し腹大動脈に留置し、心電図を心嚢幕に固定した動物を用いて、術後、ブプレノルフィン(レペタン®注0.2mg,大塚製薬(株))およびメロキシカム(メタカム®0.5%注射液,日本全薬工業(株))の順で投与し投与後8時間まで30分区分間で記録された心電図波形(3分間/区分)から周波数領域の心拍変動解析(HRV)を行った。また心電図RR間隔からの心拍数(周波数領域区分間)、血圧(1時間平均)も同様に解析を行いHRVとの差異を検討した。

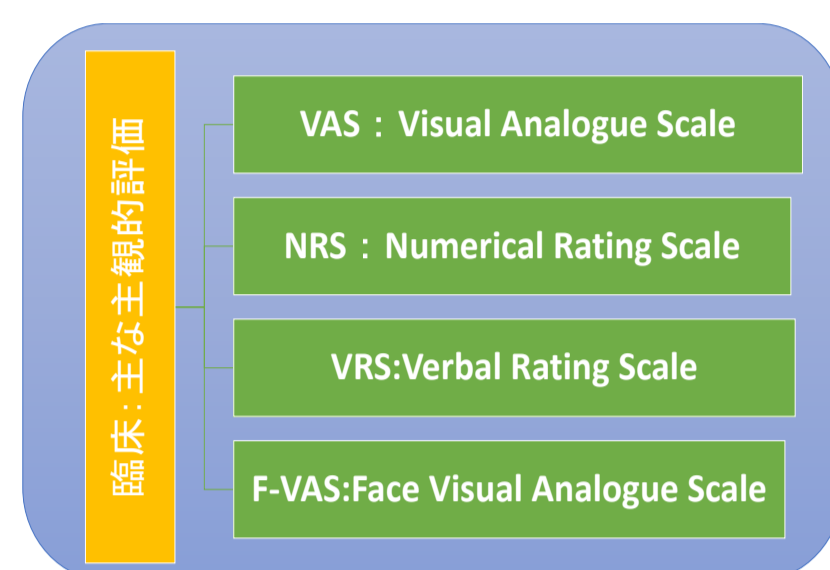


図1:臨床での主な疼痛評価

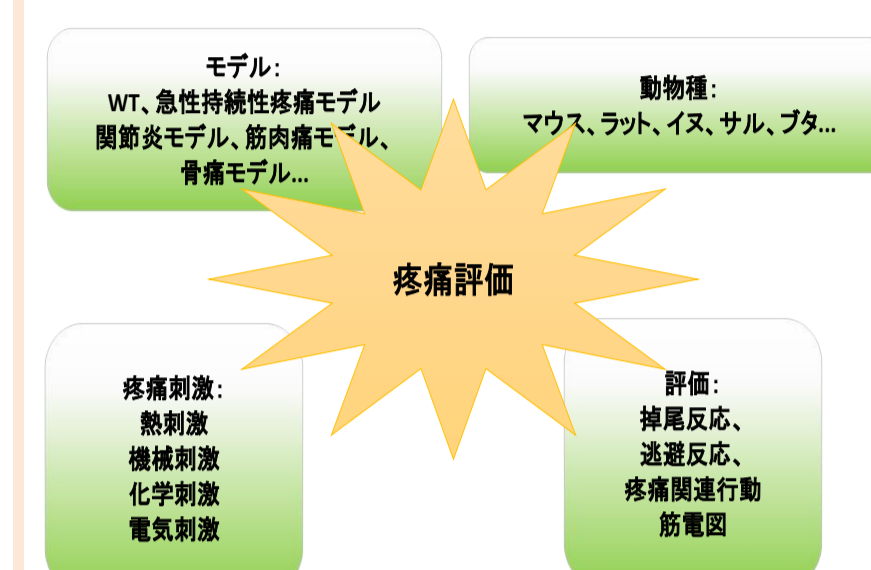


図2:非臨床での疼痛評価の要素

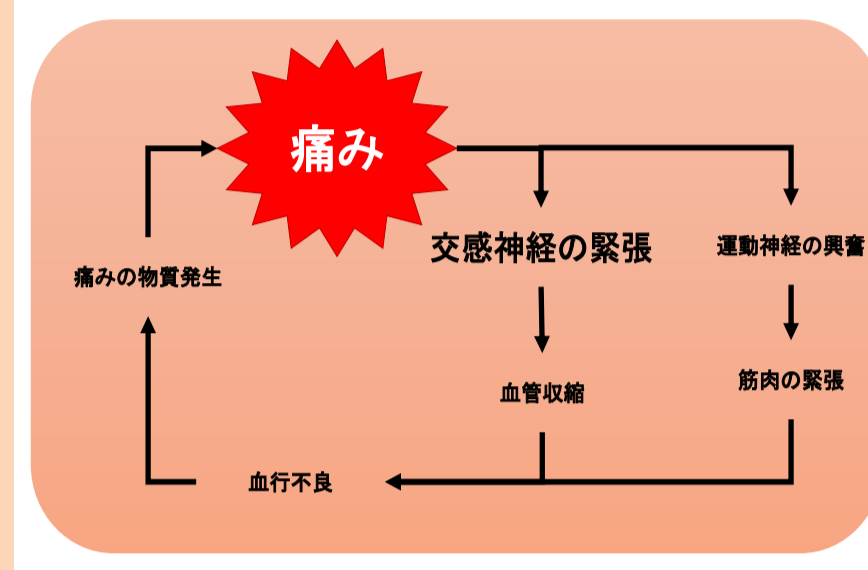


図3:痛みの循環

3. Result

- ブプレノルフィン(N=4)の投与前1時間から8時間までの30分後とのLF/HFと心拍数では各動物ともに投与後5~6時間まで両パラメーターの低下が確認できた。(図4)
- メロキシカム(N=3)では投与後から8時間までLF/HFの低下が確認できた。心拍数においては投与後1時間に全動物に上昇が確認されたがその後は低下を示した。(図5)
- 1時間ごとの各群平均の平均血圧と心拍数は投与前値と比較してブプレノルフィン、メロキシカムともに投与後8時間まで有意な差はなかった。(図6)
- LF/HFにおいてはブプレノルフィンで投与後8時間まで有意な差が検出された。(P < 0.001:投与後2時間,P < 0.001:投与後1,3,4,5時間,P < 0.5:投与後6~8時間)、メロキシカムは検定では有意な差は検出されなかったが投与後2~8時間までのP値は0.087~0.053の範囲であった。投与前値に対する変化率ではブプレノルフィン、メロキシカムともに有意な差が検出された。(ブプレノルフィン:投与後1~8時間,メロキシカム投与後2~8時間)

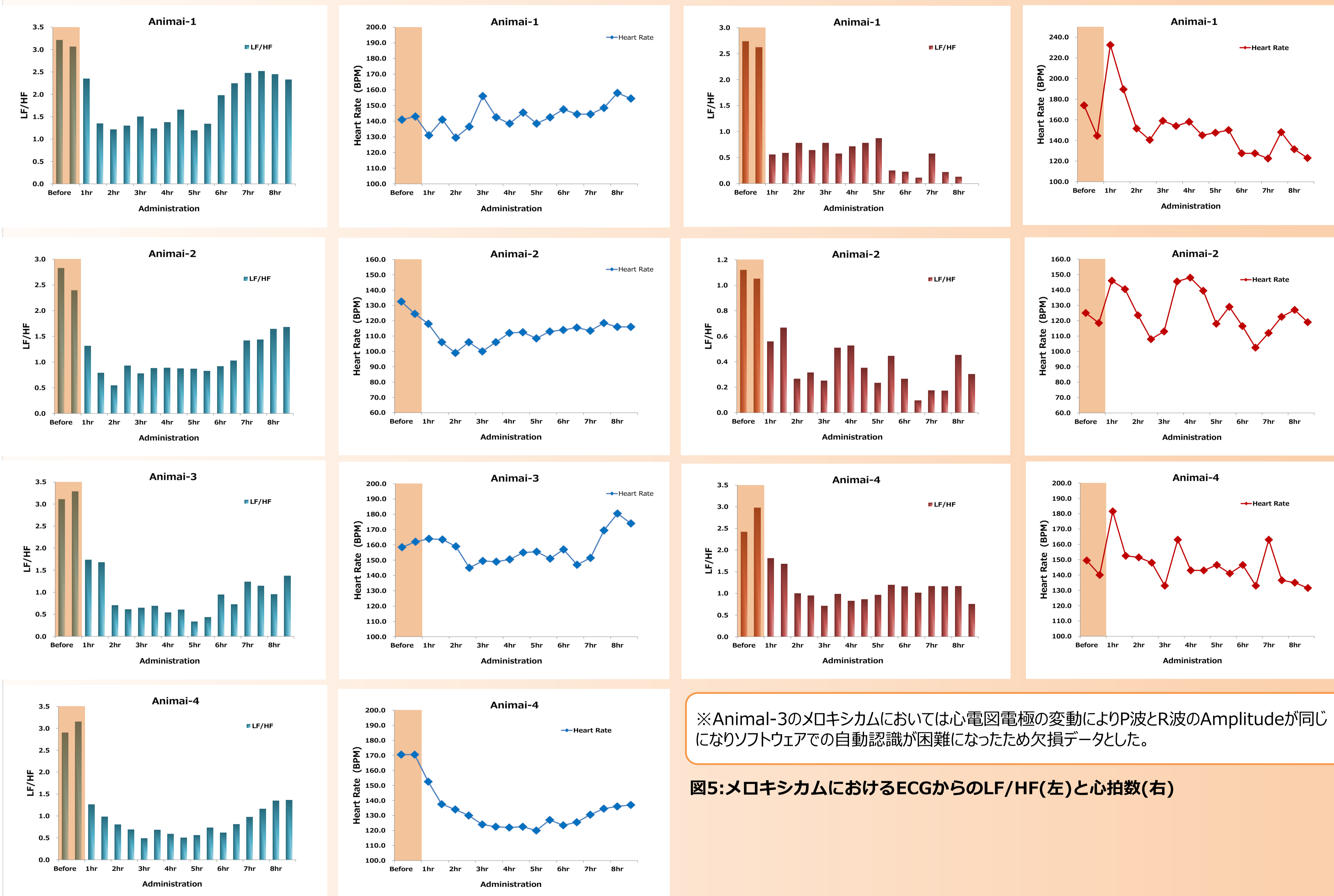


図4:ブプレノルフィンにおけるECGからのLF/HF(左)と心拍数(右)

※Animai-3のメロキシカムにおいては心電図電極の変動によりP波とR波のAmplitudeが同じになりソフトウェアでの自動認識が困難になったため欠損データとした。

図5:メロキシカムにおけるECGからのLF/HF(左)と心拍数(右)

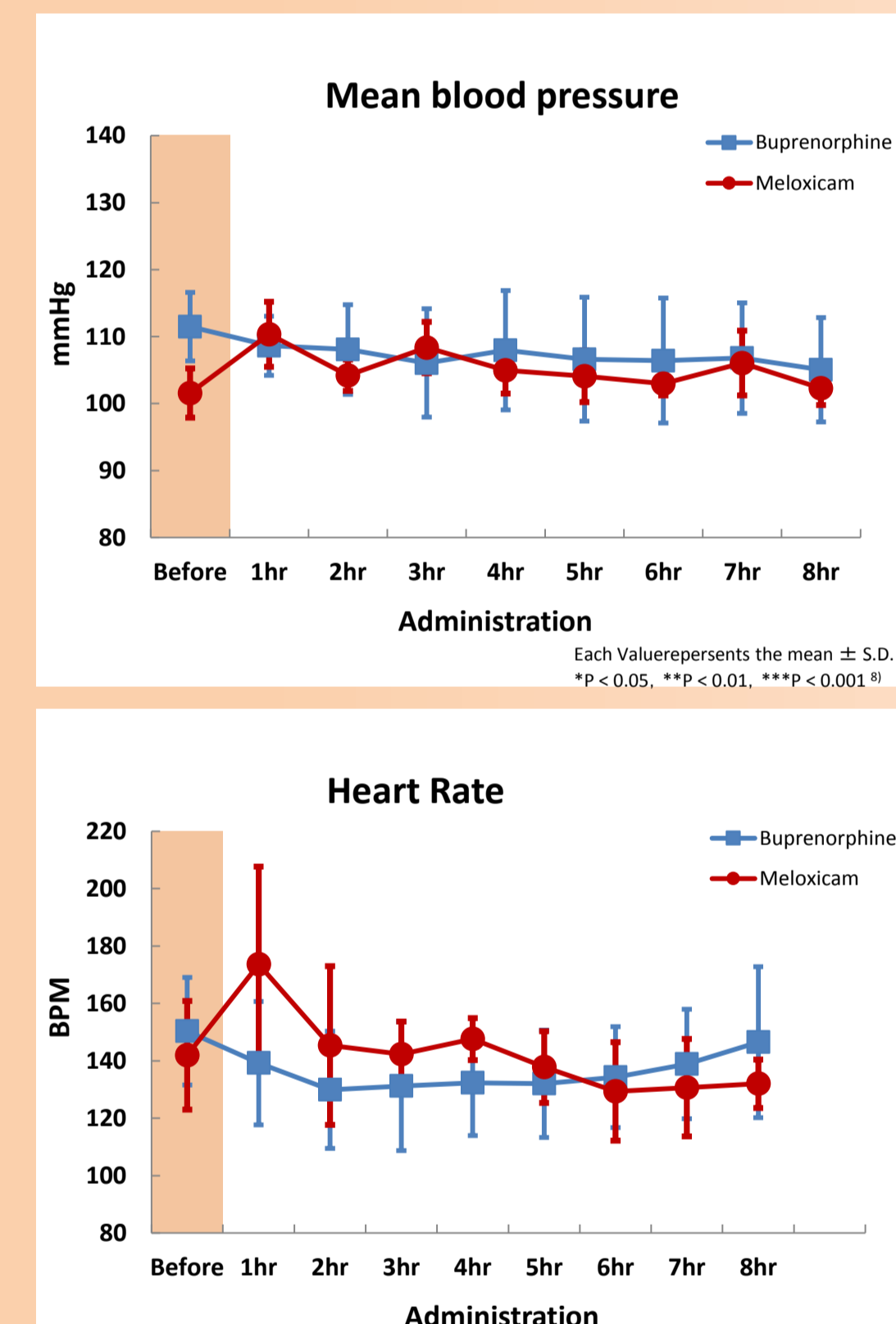


図6:各群ごとの平均血圧と心拍数

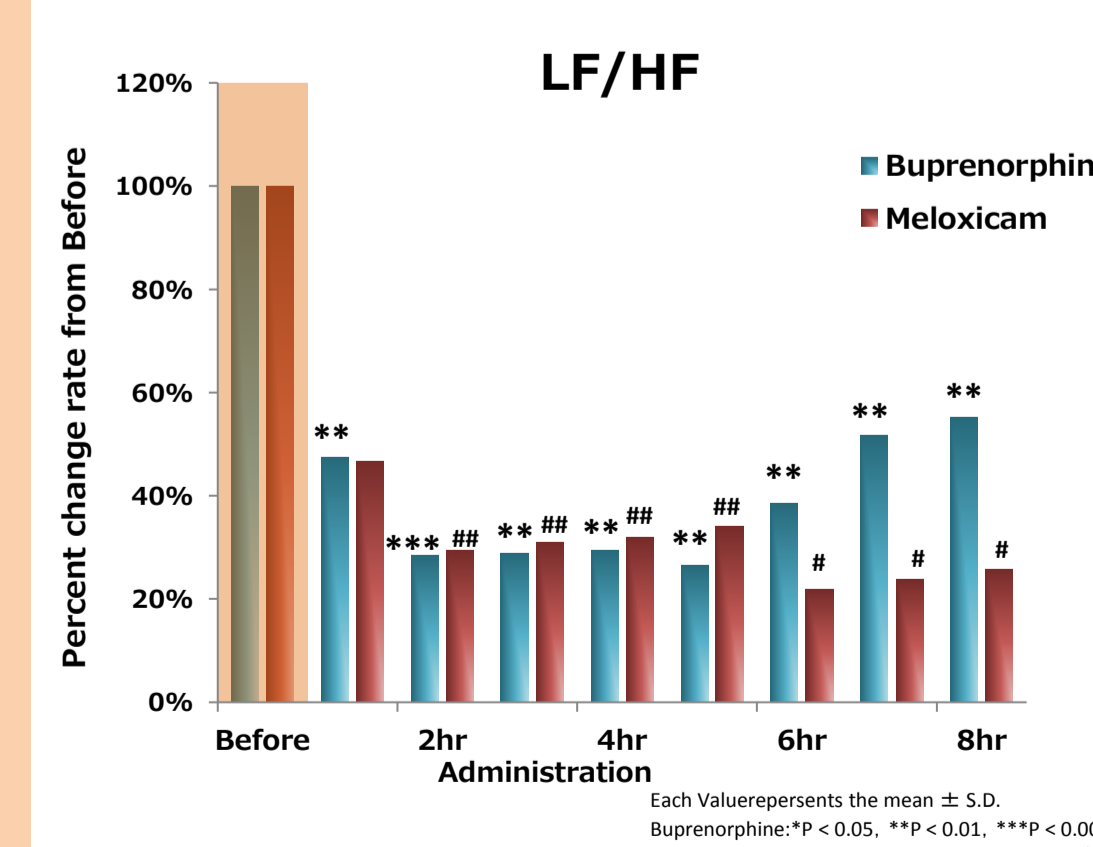
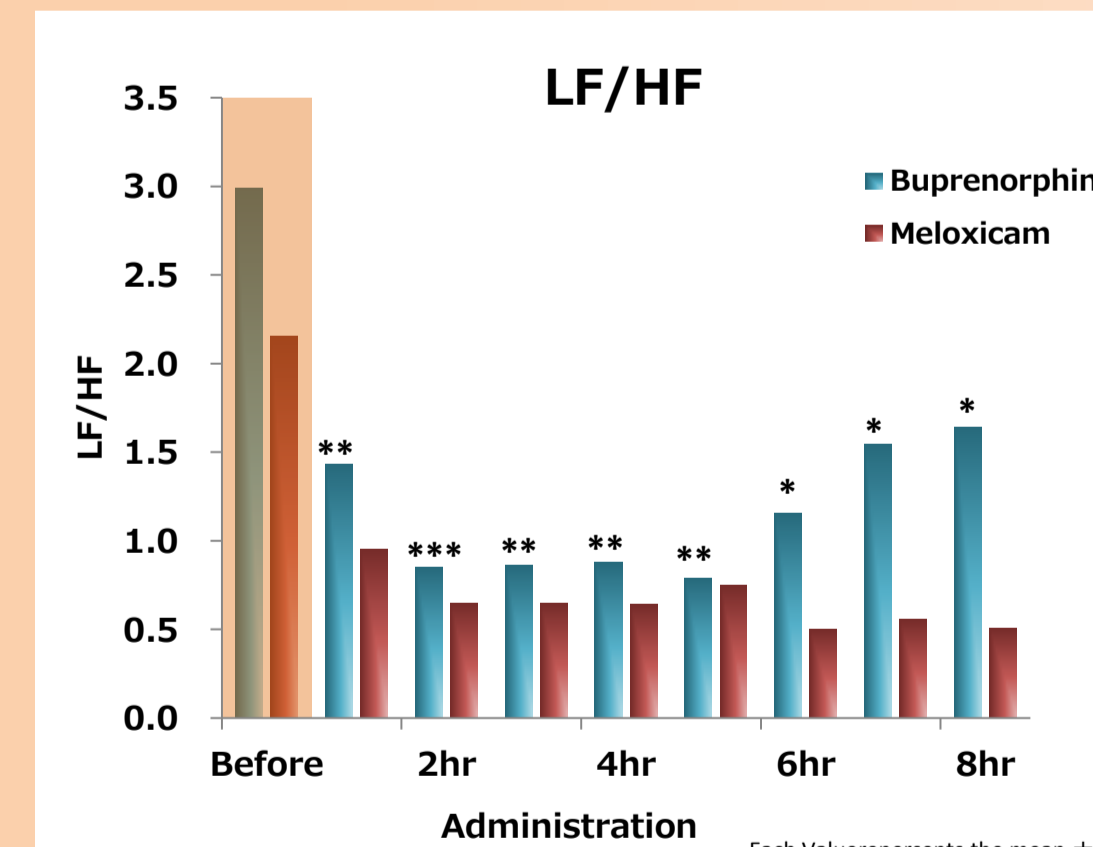


図7:各群ごとのLF/HF(上)と変化率(下)
Paired t-test: Pre vs each post administration point was statistically processed by R v3.4.4

4. Discussion & Conclusion

ブプレノルフィンでは3個体が薬剤の効果の減少とともに心拍数の上昇が確認できたが、個体間のばらつきがあるために群間平均をしてみた結果、疼痛評価の検出力としては不確定かである。メロキシカムでは投与の刺激により投与後心拍数の上昇があり、また個体間、時間的なばらつきがあり疼痛評価の検出力は少ない。ブプレノルフィン、メロキシカムともに平均血圧は心拍数よりも変動が少なく疼痛の評価項目には適さない。心拍変動の周波数領域解析は投与後から明らかに減少が確認でき、心拍数よりもばらつきを抑えられ、薬剤の効果も的確に検出できた。

よって、実験動物の実験における疼痛評価の1つとして心拍変動解析は心拍数、血圧よりも有用な評価系であると考えられる。しかし、疼痛の評価系の実験デザインは多要素からなり複雑になるため実験の評価目的の的確な評価方法を検討する必要がある。

Reference

- 増補改訂新版 痛みと鎮痛の基礎知識 小山 なつ(著) 技術評論社
- ペインクリニック診断・治療ガイド 痛みからの解放とその応用 第5版 日本医事新報社
- 日精ハイリス 疼痛評価としての痛みの定量化
- Pain - 痛みの基礎と臨床 高倉公朋 森健次郎 佐藤昭夫 編集 朝倉書店
- IASP: International Association for the Study of Pain Guideline(https://www.iasp-pain.org/Guidelines?navItemNumber=648)
- 新しい実験モデルと術後痛研究-手術の違いによる術後痛のメカニズムの差異-杉山大介 臨床麻酔 Vol.36/No.6(2012-6)
- 術後鎮痛の薬理学的研究 木村雅文 臨床麻酔Vol.36/No.6(2012-6)
- 基礎と臨床のための動物の心電図・心エコー・血圧・病理学検査(増補改訂版) 編集:菅野茂・局博一・桑原正貴・中田義禮 出版社: アドスリー



←Data Sciences International社製
ハイエンド・データ取得・実時間解析システム
PONEMAHの詳細についてはこちらから

プライムテック株式会社