

# JP1-02 癒着防止材の初期スクリーニング評価に適したラット腹腔内癒着モデル

Rat intraperitoneal adhesions model suitable for initial screening evaluation of adhesion barrier devices.

○磯村拓実<sup>1</sup>, 美濃部典子<sup>1</sup>, 木村恵人<sup>1</sup>, 左近上博司<sup>1</sup> (日精バイリス株式会社 滋賀研究所)



## 緒言

癒着防止材の初期開発において、材形、生体内での分解時間、pHなどの異なる複数水準の中から至適条件をスクリーニングする事が必要となる。癒着防止材の有効性を評価する動物モデルは多くの報告があり、げっ歯類からブタなどの大型動物を用いた動物モデルまで多岐にわたる。大型動物を用いた評価系では腹腔鏡を用いた評価ができるなど臨床に近い操作や評価が可能である一方、評価に要する時間とコストも多くかかることからスクリーニング評価においてはげっ歯類を用いた評価系の方が有利なケースも多い。今回我々はラットを用いて作製方法の異なる4種類の腹腔内癒着モデル(「盲腸擦過癒着モデル」、「腹壁-盲腸癒着モデル」、「盲腸焼灼癒着モデル」及び「子宮焼灼癒着モデル」)を作製し、癒着程度や陽性対照物質(セプラフィルム®)の有効性を検証したので報告する。

## 材料及び試験方法

<動物>

- ・盲腸擦過癒着モデル…SD系ラット(雄性、モデル作製時8週齢、日本SLC株式会社)
- ・腹壁-盲腸癒着モデル…SD系ラット(雄性、モデル作製時8週齢、日本SLC株式会社)
- ・盲腸焼灼癒着モデル…Wistar系ラット(雄性、モデル作製時8週齢、日本SLC株式会社)
- ・子宮焼灼癒着モデル…Wistar系ラット(雌性、モデル作製時8週齢、日本SLC株式会社)

<麻酔薬及び拮抗薬>

- ・三種混合麻酔: メトミジン 0.15 mg/kg + ミタゾラム 2.0 mg/kg + 酒石酸プロルファンール 2.5 mg/kg, s.c.
- ・塩酸アチパメゾール: 0.15 mg/kg, s.c.

<飼育環境>

動物は温度20~26°C、湿度35~75%、1日12時間照明(7:00~19:00)の飼育室で、市販の固型飼料MF(オリエンタル酵母工業株)を自由摂取させて飼育した。

<陽性対照物質>

- ・セプラフィルム®(科研製薬株式会社)



## モデル作製及び評価方法

### 盲腸擦過癒着モデル

1. 三種混合麻酔下にて開腹、露出させた盲腸の小腸側の一定の面積(約2 cm<sup>2</sup>)について、滅菌ガーゼを用いて点状出血が生じるまで擦過し、10分間空気曝露を行った。
2. セプラフィルム®処置群は擦過部位へセプラフィルム®を貼付した。※対照群N=10、セプラフィルム®処置群N=10
3. 盲腸を腹腔内に戻して閉腹し、切開部にリドカインを塗布し覚醒後、飼育ケージへ戻した。
4. モデル作製14日後に安楽死させ癒着の程度をスコア化(スコアA)した。

### 腹壁-盲腸癒着モデル

1. 三種混合麻酔下にて開腹、滅菌ガーゼを用いて露出させた盲腸全表面を点状出血を生じるまで擦過した後、メスと剪刀を用いて右側腹壁の腹膜及び腹横筋に直径約1cmの欠損を作製した。
2. セプラフィルム®処置群は腹壁の欠損部位へセプラフィルム®を貼付した。※対照群N=7、セプラフィルム®処置群N=7
3. 盲腸を腹腔内に戻して閉腹し、切開部にリドカインを塗布し覚醒後、飼育ケージへ戻した。
4. モデル作製7日後に安楽死させ癒着の程度をスコア化(スコアB)した。

### 盲腸焼灼癒着モデル

1. 三種混合麻酔下にて開腹、バイポーラ電気メスを用いて盲腸の漿膜面を2~3秒間焼灼した。
2. セプラフィルム®処置群は焼灼部位へセプラフィルム®を貼付した。※対照群N=5、セプラフィルム®処置群N=5
3. 盲腸を腹腔内に戻して閉腹し、切開部にリドカインを塗布し覚醒後、飼育ケージへ戻した。
4. モデル作製14日後に安楽死させ癒着の程度をスコア化(スコアA)した。

### 子宮焼灼癒着モデル

1. 三種混合麻酔下にて開腹、バイポーラ電気メスを用いて左子宮角を2~3秒間焼灼した。
2. セプラフィルム®処置群は子宮(焼灼部位)へセプラフィルム®を巻き付けた。※対照群N=5、セプラフィルム®処置群N=5
3. 子宮を腹腔内に戻して閉腹し、切開部にリドカインを塗布し覚醒後、飼育ケージへ戻した。
4. モデル作製14日後に安楽死させ癒着の程度をスコア化(スコアA)した。

<スコアA>

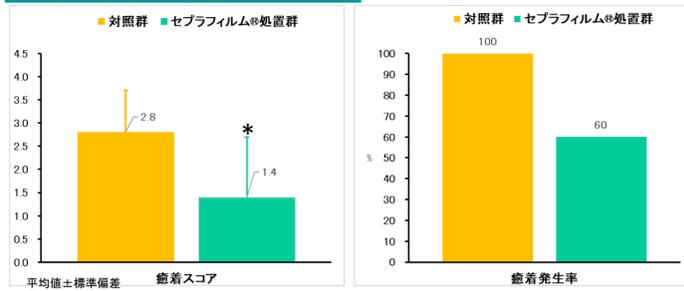
スコア	判定基準
0	癒着が認められない状態
1	細くて容易に分離できる程度の癒着
2	狭い範囲ではあるが、軽度の牽引に耐えられる程度の弱い癒着
3	かなりしっかりとした癒着あるいは少なくとも2箇所に癒着が認められる状態
4	3箇所以上に癒着が認められる状態

<スコアB>

スコア	判定基準
0	癒着が認められない状態
1	弱い癒着
2	中程度の癒着
3	かなりしっかりとした癒着

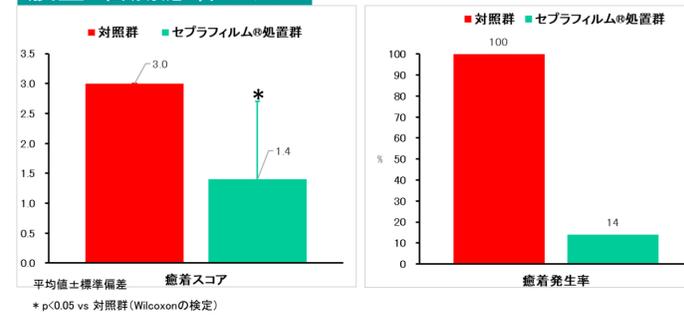
## 結果

### <盲腸擦過癒着モデル>



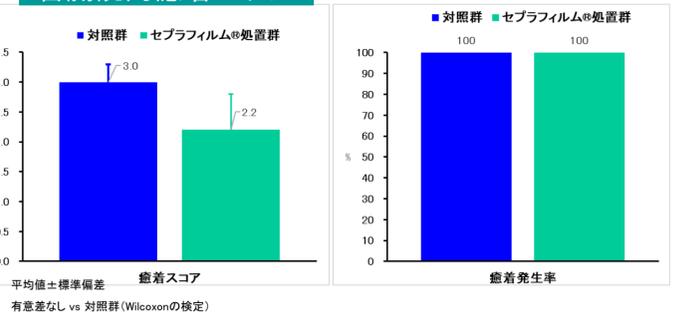
- 盲腸擦過することで盲腸と周辺組織(脂肪や大網)との癒着が発生した。セプラフィルム®処置群は癒着スコアの有意な低値を示し、癒着を抑制した。

### 腹壁-盲腸癒着モデル



- 腹壁の一部を切除し、盲腸を指圧・擦過することで腹壁欠損部と盲腸の癒着が発生した。対照群は全個体において「スコア3」の強固な癒着が確認されたのに対し、セプラフィルム®処置群は癒着スコアの有意な低値を示し、癒着を抑制した。

### 盲腸焼灼癒着モデル



- 全ての個体において、焼灼部位の癒着が確認された。対照群に比べセプラフィルム®処置群の癒着スコアは低値を示したが有意ではなかった。「盲腸擦過癒着モデル」と同様に周辺組織(脂肪や大網)との癒着が確認された。

## 考察

「盲腸擦過癒着モデル」と「腹壁-盲腸癒着モデル」については陽性対照物質の有意な癒着抑制効果が確認され、癒着防止材の評価モデルとして有用であることが確認された。「盲腸焼灼癒着モデル」と「子宮焼灼癒着モデル」についてはN数が少なかったこともあり、今回の検証では陽性対照物質の有意な癒着抑制効果は認められなかったが、モデル作製方法が簡便な上に確実に癒着を呈することから、癒着防止材の評価モデルとして活用できる可能性が示唆された。

参考文献 1) 小坂 久ほか. 簡便で定量的な新しい癒着形成マウスモデル. Surgery Frontier. 2008; Vol.15; 102-107

● 本演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある企業・組織および団体等はありません。



Fig.1 盲腸擦過による癒着\*



Fig.2 腹壁欠損部位への癒着\*

\*: 発表ポスターの生体画像から病理画像へ差し替えています