

琉球大学学術リポジトリ

ラット脊髄における μ オピオイド受容体を介したくしゃみ時尿道禁制反射に対するトラマドールの効果

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2019-05-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 芦刈, 明日香, Ashikari, Asuka メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/44337


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

The effect of tramadol on sneeze-induced urethral continence reflex through μ -opioid receptors in the spinal cord in rats

(ラット脊髄における μ オピオイド受容体を介したくしゃみ時尿道禁制反射に対するトラマドールの効果)

氏名 芦刈 明香 

緒言：腹圧性尿失禁 (SUI: stress urinary incontinence) は、中高年女性に多い疾患である。治療法は尿道吊り上げ術が中心となっており、有効な薬物療法は確立していない。尿禁制反射の機序としては、仙髄陰部神経核由来の体性神経を介する外尿道括約筋の収縮と交感神経を介する尿道平滑筋の収縮が関与することが知られている。鎮痛剤として使用されるトラマドール(以下 Tra と略す) は、痛覚伝達路である脊髄視床路に存在するオピオイド μ 受容体刺激作用とセロトニン/ノルアドレナリン再吸収阻害作用を併せ持つ。後者は既に SUI 改善効果が報告されているが、 μ 受容体と尿道機能との関連は未だ不明である。目的：そこで我々は、Tra の SUI 治療薬としての可能性、特に μ 受容体と尿道機能の関連について調べた。方法：41 匹の雌性 Sprague-Dawley ラットを使用した。正常ラットと VD ラット (VD: vaginal distension: 膣の急性拡張による組織虚血・陰部神経・外尿道括約筋障害を来す SUI モデル) の 2 群に分けた。両群とも膀胱収縮に

よる正常の排尿反射を抑制するため骨盤神経を切断した。1) 両群で、ウレタン麻醉下に尿道の外尿道括約筋レベルにマイクロチップカテーテルを留置し、Tra 3mg/kgを静注する前後で、くしゃみ刺激による腹圧上昇時の尿道反射圧の振幅 (AUR: amplitude of urethral pressure response: 外尿道括約筋の収縮圧を表す) と安静時尿道基線圧 (BP: baseline pressure、尿道平滑筋の収縮を表す) の変化を調べた。2) 正常ラットにおいて、Traの μ 受容体刺激の作用部位が脊髄か否かを確認するため、選択的 μ 受容体遮断薬であるシプロダイム 0.1 μ gを腰椎3/4椎体間より脊髄髄腔内に前投与し Tra 3mg/kg静注の反応を1)と同様に調べた。3) 両群で、膀胱瘻から生理食塩水を注入し徐々に膀胱内圧を上昇させ、Tra 3mg/kg静注前後の外尿道口からの尿漏出圧 (LPP: leak point pressure、尿道全体の閉鎖圧を表す) の変化を調べた。結果: 1) Tra投与により、正常ラットでは、AUR、BPがそれぞれ 33.2% ($p < 0.01$)、19.5% ($p < 0.05$) 有意に上昇した。VDラットでは、AURは変化せず、BPが 13.9% ($p < 0.05$) 有意に上昇した。2) 正

常ラットに対するシプロダイム髄腔内投与では AURは変化せず、BPは 10.5%($p<0.05$)有意に低下した。シプロダイム投与後の Tra投与で AURは変化しなかったが、BPはシプロダイム投与前のレベルまで回復した。3) LPPは、Tra投与により正常ラットで 24.8%($p<0.01$)、VDラットで 19.5%($p<0.01$)とそれぞれ有意に上昇した。考察：Tra投与により、正常ラットでは AURおよび BPともに上昇した。一方、VDラットでは陰部神経や外尿道括約筋障害のため AURは上昇しなかったが、BPは上昇した。Traによる AUR上昇がシプロダイム髄腔内投与で抑制されたことから、脊髄 μ 受容体がくしゃみ時尿禁制反射を増強する事が示唆された。また、シプロダイム髄腔内投与により BPが低下したことから、 μ 受容体と交感神経との関連が示唆された。結語：トラマドールは、脊髄 μ 受容体を介して外尿道括約筋を、そして交感神経受容体を介して尿道平滑筋を、二重に収縮作用することで、外尿道括約筋の障害の程度にもよるが、SUIを改善する可能性が示唆された。