

論文要旨

トラマドール塩酸塩の下部尿路機能に関する薬理学的研究

尾山 達哉

トラマドール塩酸塩(トラマドール)は、 μ -オピオイド受容体に対する作用とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を合わせ持つ鎮痛薬である。トラマドールは、Tail-flickテスト、ホルマリンテスト、坐骨神経結紮アロディニアモデルなどにおいて鎮痛作用を有することが報告されているが、膀胱炎による疼痛に対する作用はこれまで検討されていない。また、これまで、ラットにおいてトラマドールが排尿反射を抑制することが明らかにされているが、膀胱炎によって誘発される頻尿に対する作用や尿道の尿禁制機能に対する作用は検討されていない。このように、トラマドールの下部尿路機能に対する作用については未だ不明な点が多い。下部尿路機能は尿をためる蓄尿機能と尿を排出する排尿機能に分類されるが、蓄尿機能の障害は尿失禁を引き起こすなどQOLが著しく低下するため社会的に大きな問題となっている。蓄尿機能の障害の原因として、中枢疾患や膀胱炎などによって引き起こされる膀胱機能(膀胱求心路神経を含む)の異常と尿道機能(骨盤底筋を含む)の異常に大別されるが、このどちらもが蓄尿機能に重要な役割を果たしている。そこで本研究では、トラマドールの下部尿路機能、特に蓄尿機能に対する詳細を膀胱機能と尿道機能の両面から解明し、下部尿路機能障害治療薬としての可能性を検討した。

1. トラマドール塩酸塩のシクロホスファミド誘発膀胱炎モデルにおける膀胱痛、排尿反射亢進に対する作用

シクロホスファミドによって誘発した膀胱炎における疼痛及び頻尿に対するトラマドールの抑制作用を、マウス及びラットを用いて検討した。シクロホスファミド(100–400 mg/kg)をマウスに腹腔内投与すると、用量依存的に疼痛関連行動、排尿回数及び膀胱湿重量の増加が認められた。シクロホスファミド 300 mg/kg 腹腔内投与によって誘発された疼痛関連行動を、トラマドールの経口投与は 1 mg/kg から有意に抑制した。シクロホスファミド 150 mg/kg を腹腔内投与したラットでは、麻酔下膀胱内圧測定において排尿間隔が短縮しており、排尿反射の亢進が認められた。トラマドールの静脈内投与は、シクロホスファミドによって短縮した排尿間隔を延長し、この延長作用はオピオイド拮抗薬のナロキソンの前投与で減弱した。以上の結果から、トラマドールは、シクロホスファミドによって誘発された膀胱炎に伴う疼痛及び頻尿を抑制する作用を有し、少なくともその作用の一部はオピオイド受容体を介することが示唆された。

2. 新規腹圧性尿失禁評価方法としての電気刺激誘発ラット漏れ量測定

次に、尿道平滑筋や尿道を支配する神経の障害、骨盤底筋群の障害によって起こる腹圧性尿失禁に対する作用を検討した。腹圧性尿失禁は、くしゃみや咳などの腹圧が上昇する動作によって不随意に尿が漏れる疾患で、これまで、動物で腹圧性尿失禁を誘発する方法としてくしゃみさせる方法や腹筋を電気刺激する方法が使用され、その薬効評価には尿漏れ時の膀胱閾値圧を測定する方法が用いられている。しかし、この方法では薬効を経時的に評価することは困難であった。また、臨床で実際に起こる、「漏れ」を評価する試験方法ではないため、腹圧性尿失禁特有の「漏れ」を評価する新たな方法が求められていた。そこで、雌性ラットを用い、腹筋電気刺激による一過性の膀胱内圧上昇に伴う尿道口からの漏れ量を測定することによって経時的に薬効を評価する新しい方法を確立した。この方法を用いて、腹圧性尿失禁治療薬として欧州で認可されている選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の塩酸デュロキセチンおよび脊髄を作用点として尿道を支配する神経を活性化させることが報告されているセロトニン2受容体作動薬 WAY-161503 の静脈内投与を検討した。結果、塩酸デュロキセチン及び WAY-161503 は共に漏れ量を減少させた。このことから、漏れ量を測定するこの新しい方法は腹圧性尿失禁治療薬の効力を経時的かつ定量的に評価する方法として有用であることが示唆された。

3. トラマドール塩酸塩のラット尿禁制機能に対する作用

トラマドールの尿禁制機能に対する作用の検討を、麻酔下ラットを用いて、1) 尿道内圧、2) 漏出時膀胱閾値圧および3) 電気刺激誘発による漏れ量を指標に行った。また、比較対象として、 μ -オピオイド受容体作動薬である塩酸モルヒネの作用を検討した。トラマドールの静脈内投与は、尿道内圧および膀胱直接圧迫による漏出時膀胱閾値圧を上昇させ、電気刺激時の漏れ量を減少させた。これらの結果はすべて、トラマドールによって尿禁制機能が增強されたことを示すものである。トラマドールによる漏出時膀胱閾値圧の上昇作用および漏れ量の減少作用はナロキソンの前投与で完全に消失した。また、モルヒネの静脈内投与によっても同様に漏れ閾値圧の上昇および漏れ量の減少が認められ、これらの作用はオピオイド受容体拮抗薬のナロキソンによって完全に拮抗された。これらの結果から、トラマドールは μ -オピオイド受容体を介して、尿禁制機能を增強させる作用を有することが示唆された。

以上、本研究では、トラマドールは少なくとも一部は μ -オピオイド受容体を介してシクロホスファミド誘発膀胱炎の疼痛と頻尿を抑制し、尿道における尿禁制機能の增強作用を持つことが明らかとなった。トラマドールの、膀胱求心路の抑制という膀胱機能に対する作用と、尿禁制機能の增強という尿道機能に対する作用は、協調して蓄尿機能の維持、つまり尿失禁抑制に寄与すると考えられる。このことは、トラマドールが、間質性膀胱炎などの難治性膀胱炎に伴う症状や腹圧性尿失禁など、現在有効な薬物療法のない下部尿路機能障害に対する治療法の選択肢の一つとして有用であることを示唆するものである。