






Title	The effect of tramadol on sneeze-induced urethral continence reflex through μ -opioid receptors in the spinal cord in rats(Review_審査要旨)
Author(s)	芦刈, 明日香
Citation	Neurourology and Urodynamics, 37(5): 1605-1611
Issue Date	2018-02-10
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/44337
Rights	

平成31年2月6日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 論文博 第 号	氏名	芦刈 明日香
論文審査委員	審査日	平成31年1月29日	
	主査教授	筒井 正人	
	副査教授	酒井 哲郎	
	副査教授	垣花 孝	
(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オピオイド μ 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)			
(論文審査結果の要旨)			
<p>【研究の背景と目的】腹圧性尿失禁 (SUI: stress urinary incontinence) は、中高年女性に多い疾患である。その病態には、尿道の過可動と尿道の尿禁制に関する神経反射経路の障害の2つの機序が関与している。SUI の標準的治療は尿道つり上げ術であるが、有効な薬物療法は確立していない。尿禁制反射には、外尿道括約筋の収縮と尿道平滑筋の収縮が関与している。臨床的にオピオイド μ 受容体刺激薬が排尿困難や尿閉を来す事はよく知られているが、オピオイド μ 受容体と尿道機能の関連は未だ不明である。トラマドール (Tra) は、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鎮痛剤で、後者の作用を持つ薬剤は既に SUI 改善効果が報告されている。以上の背景を踏まえて、本研究では、Tra の SUI 治療薬としての可能性、特にオピオイド μ 受容体と尿道機能の関連について検討した。</p> <p>【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 SUI モデル) の2群に分けた。1) 両群で、ウレタン麻酔下に中部尿道にマイクロチップカテーテルを留置し、Tra 3 mg/kg を静注する前後で、くしゃみ時尿道反射圧の振幅 (AUR: amplitude of urethral pressure response: 外尿道括約筋の収縮圧の指標) と安静時尿道圧 (BP: baseline pressure, 尿道平滑筋の収縮の指標) の変化を調べた。2) 正常ラットにおいて、Tra のオピオイド μ 受容体刺激の作用部位が脊髄か否かを確認するため、選択的オピオイド μ 受容体遮断薬であるシプロダイム 0.1 μg を脊髄髄腔内に前投与した。3) 両群で、立位の状態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 3 mg/kg 静注により外尿道口からの尿が漏出する圧 (LPP: leak point pressure, 尿道全体の閉鎖圧の指標) が増強するかどうかを調べた。</p> <p>【結果】 1) 正常ラットにおいて、Tra は AUR を 33.2 % 有意に上昇させたが、その作用は選択的 μ 受容体遮断薬シプロダイムの脊髄髄腔内前投与によって完全に抑制された。この結果から、Tra は脊髄のオピオイド μ 受容体を介してくしゃみ時の外尿道括約筋の収縮を増強させることが示唆された。2) 正常ラットにおいて、Tra は BP も 19.5 % 有意に上昇させ、その作用はシプロダイム脊髄髄腔内前投与によって部分的に抑制された。この結果から、Tra はくしゃみ時の尿道平滑筋の収縮も増強させることが示唆された。3) VD ラットでは、Tra は AUR には影響を与えず、BP のみ 13.9 % 有意に上昇させた。この機序には、VD ラットにおける陰部神経の損傷が関与していることが考えられた。4) Tra は LPP を、正常ラットで 24.8 %、VD</p>			

ラットで 19.5 %、それぞれ有意に上昇させた。

【結語】Tra は、脊髄のオピオイド μ 受容体を介してくしゃみ時の外尿道括約筋の収縮を増強させることが示唆された。Tra はまた、くしゃみ時の尿道平滑筋の収縮も増強させることが示唆された。

本研究は、Tra が脊髄のオピオイド μ 受容体刺激作用を介して SUI の病態を改善させる可能性を世界で初めて明らかにしたものである。本研究には新規性と clinical implication が見出され、学術的に高く評価される。よって、本研究は、学位論文に十分に値するものであると判断した。

- 備 考
- 1 用紙の規格は、A 4 とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。