

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：24402

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791618

研究課題名(和文) ラットにおける脳内セロトニン濃度と異常行動の検討 セロトニン症候群予防への試み

研究課題名(英文) Relationship between brain serotonin and abnormal behavior-Trial of the preventional method against serotonin syndrome

研究代表者

高橋 陵太 (Takahashi, Ryota)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：00464628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：弱オピオイド作用とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するトラマドールが慢性疼痛に使用可能となり三環系抗うつ薬との併用で、セロトニン症候群の発生率上昇が予想される。本実験でトラマドール持続静注により視床下部セロトニン濃度が上昇し痙攣が誘発されたが、トラマドール誘発性痙攣がセロトニン症候群の一症状であるかを吟味する必要が出てきた。次に脳内セロトニンを増減させる薬物を用いたうえで、トラマドールを持続静注した。その結果セロトニン減少ラットのほうが増加ラットと比較し有意に痙攣発現時間が短縮した。これによりトラマドール誘発性痙攣とセロトニン症候群は異なる病態であることが明確になった。

研究成果の概要(英文)：Tramadol has a multitude of pharmacological properties, acting as an agonist at opioid receptors, while inhibiting reuptake of serotonin and noradrenaline. Combination therapy of tramadol and tricyclic antidepressant may increase serotonin syndrome. Continuous intravenous injection of tramadol resulted in marked increases serotonin concentration in the hypothalamus and induced seizure. Here, we investigated the relationship between serotonin and the seizure-inducing potential of tramadol. Pretreatment significantly affected seizure threshold and serotonin fluctuations. The threshold was lowered in serotonin decreased group and raised in serotonin increased group. So we indicated that tramadol-induced seizures are distinct from serotonin syndrome.

研究分野：神経科学

キーワード：セロトニン症候群 トラマドール 痙攣 脳内モノアミン

1. 研究開始当初の背景

(1) 帯状疱疹後神経痛、複合性局所疼痛症候群、糖尿病性神経障害などに代表される慢性疼痛の治療には国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain, IASP) ガイドラインで第一選択薬に推奨される三環系抗うつ薬を使用することが多い。以前より慢性疼痛に対して三環系抗うつ薬を使用することで疼痛の軽減が得られることが報告されており、実際臨床においても頻繁に処方されているのが現状である。慢性疼痛の治療に使用される三環系抗うつ薬の投与量はうつ病などの精神疾患の治療と比較し少量であるため、口渇・眠気といった軽微な副作用はあるもののセロトニン症候群のような重篤な合併症が出現することは稀であった。

(2) 近年本邦においても慢性疼痛の新しい治療薬として ترامセツト[®]が使用可能となった。トラムセツト[®]はトラマドールとアセトアミノフェンの合剤であり、トラマドールはその代謝産物にオピオイド μ 受容体に親和性を持つ弱オピオイドとしての性質とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用も有している。またトラマドールは IASP ガイドラインでは慢性疼痛治療の第2選択薬に挙げられる薬物であり、第一選択薬のみでは疼痛の軽減が不十分な場合には併用することが推奨されている。したがって今後本邦での慢性疼痛治療に際し、共にセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する三環系抗うつ薬とトラマドールが併用されることが急増することが予想される。これに伴い、これまで少量の三環系抗うつ薬の投与だけでは出現しなかったセロトニン症候群の発生率が増加すると思われる。これら

の薬物を投与したラットの視床下部等のセロトニン濃度をマイクロダイヤライシス法で測定するとともに異常行動を評価することでセロトニン症候群の予防法を検討する。

2. 研究の目的

(1) セロトニン症候群は脳内のセロトニン機能の異常亢進によって中枢神経系、自律神経系を介した症状を呈し、モノアミン酸化酵素阻害薬 (Monoamine oxidase inhibitors, MAOI)、三環系抗うつ薬、SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) などの薬物が原因となる。その発症率は診療にあたる医師が臨床症状を正しく認識されていないこともあり、厳密な調査は困難であるが、SSRI を過量投与された患者の約 14~16% に起こっているとの報告もある。多くは薬剤投与開始から 24 時間以内に急速に発症するといわれており、静坐不能・興奮・意識障害といった精神症状や散瞳・下痢・頻脈・高血圧・発汗・発熱などの自律神経症状や振戦・ミオクローヌスなどの神経筋症状などが出現することがある。臨床症状の程度により軽度、中度、重度の三段階に分類され、重度になると生命に危険が及ぶこともある。脳波検査、頭部 CT などの画像検査や脳脊髄液検査において特徴的な所見はなく、臨床症状を捉え、原因と考えられる薬剤を速やかに中止することが重要である。原因薬物の除去により、一般的には 24 時間以内に症状は回復することが多いが症状が遷延する場合もある。症状が遷延した場合の治療薬としてセロトニン受容体拮抗薬の使用も考えられるが、有効性を示す十分なエビデンスはない。したがって過量投与を予防することが重要となる。

(2) ヒトの脳内セロトニンを測定することは不可能であるが、第5,6 腰髄神経を結紮したニューロパシクペインモデルのラットでは視床におけるセロトニンが減少しているとの報告があることから、慢性疼痛患者では健常人と比較し、脳内のセロトニンが減少し下行性疼痛抑制系の作用が減弱していることが考えられる。三環系抗うつ薬の投与により下行性疼痛抑制系が賦活化され疼痛の軽減が得られるが、三環系抗うつ薬の過量投与もしくはトラマドールとの併用により脳内セロトニンの増加を引き起こしかねない。このような事態を避けるために、ラットに三環系抗うつ薬であるクロミプラミン、トラマドールを投与し、自律機能を調節する中枢である視床下部にマイクロダイアライシスプローブを留置し、セロトニンの濃度を測定するとともにラットの異常行動と併せて吟味することでセロトニン症候群の予防法を検討する。

3. 研究の方法

(1) トラマドール単独投与による痙攣

当初三環系抗うつ薬とトラマドールを併用投与することを検討していたが、トラマドール単独投与でも痙攣が発生した。このトラマドール誘発性痙攣がセロトニン症候群の一症状、つまりトラマドール過量投与でもセロトニン症候群を起こしうる可能性を検討する必要がでてきた。

(2) マイクロダイアライシス法による視床下部セロトニン濃度測定

セボフルランによる全身麻酔下で動物を定位脳固定装置に固定し、bregmaの後方4.0mm・外側1.0mmにバーホールを作成する。7.0mmの深さの視床下部にマイクロダイアライシス

プローブ(Eicom, AU-1-7-01)を留置の後、覚醒させる。マイクロダイアライシス法に従って脳細胞外液中セロトニン濃度の測定を行うこととした。トラマドール誘発性痙攣がセロトニン症候群の一症状であることを吟味するため、脳内セロトニンを増加もしくは減少させる薬物(増加させる薬物:ベンセラジド・5-ヒドロキシトリプトファン、減少させる薬物:p-クロロフェニルアラニン)を用いたうえでトラマドールを持続静注し、痙攣閾値を3群で比較・検討した。

(3) セロトニン拮抗薬の脳室内投与

セボフルランによる全身麻酔下で動物を定位脳固定装置に固定し、bregmaの後方1.0mm・外側12.0mmにバーホールを作成する。3.5mmの深さの側脳室に脳室内投与ルートを確認し、生食もしくはセロトニン拮抗薬であるメチセルギドを投与したのちトラマドール持続静注を開始し痙攣閾値を比較・検討した。

4. 研究成果

(1) 脳内セロトニンが減少していたラットのほうが増加していたラットと比較し有意に痙攣発生までの時間が短縮していた。すなわち脳内のセロトニン濃度が上昇しているほうがトラマドールにより誘発される痙攣は起こりにくい結果が得られた。またトラマドールによる痙攣に μ 受容体が関与するかを吟味するため、ナロキソン投与後にトラマドールを持続静注したが痙攣発生までの時間に変化はなかった。したがってトラマドール誘発性痙攣に μ 受容体が関与していないことが示唆された。

(2) 次に脳室内にセロトニン拮抗薬であるメチセルギドを投与したラットは生食を投与されたラットに比べ、痙攣発生までの時間

が短縮した。このことはセロトニンの作用が弱い状態ではトラマドールによる痙攣は誘発されやすいことを意味し、先の実験と整合性がとれる結果となった。

(3) 以上の2つの実験からトラマドール誘発性痙攣のメカニズムは判然としないが、セロトニン症候群の一症状ではなくセロトニン症候群の治療とは相反する治療が必要となる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

Fujimoto Yohei, Tomoharu Funao, Suehiro Koichi, Ryota Takahashi, Takashi Mori, Kiyonobu Nishikawa.

Brain Serotonin Content Regulates the Manifestation of Tramadol-induced Seizures in Rats: Disparity between Tramadol-induced Seizure and Serotonin Syndrome.

Anesthesiology 2015;122(1):178-189. DOI:10.1097/ALN.0000000000000434

査読有

[学会発表] (計1件)

Fujimoto Yohei, Tomoharu Funao, Suehiro Koichi, Ryota Takahashi, Katsuaki Tanaka, Kiyonobu Nishikawa.

Brain serotonin content regulates the manifestation of tramadol-induced seizures in rats.

American society of anesthesiologists, 2013/10/15, San Francisco(USA).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 陵太 (TAKAHASHI, RYOTA)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・
講師

研究者番号: 00464628