

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09312

研究課題名(和文) ترامadol中毒の機序解明と治療薬の開発

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of tramadol toxicity and development of therapeutic agents

研究代表者

塩田 勝利 (Shioda, Katsutoshi)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：40398516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：気温28度、Wistar系雄性ラット、nano-tagを用いて実験を行った。トラマドール(TRA)100mg/kgを腹腔内投与したところ体温は、39度以上まで上昇した。リスペリドン(RIS 0.5mg/kg, 0.25mg/kg)をTRA投与5分前に腹腔内投与したところ、RIS0.25mg/kgでは有意に体温上昇を抑制した。しかしRIS 0.5mg/kgでは抑制しなかった。また各種受容体拮抗薬を用いて検討を行ったところ、DA1及び5-HT2A受容体拮抗薬が高体温を抑制した。これらの実験からRISの高体温抑制の機序としてはDA1及び5-HT2A受容体拮抗作用によるものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TRAそのものはオピオイド作用がほとんどなくSNRI作用を有する。その使用の拡大によりセロトニン症候群様の高体温を呈するTRA中毒の症例が増加している。しかし確立された治療法は存在せず、治療法の確立が切望されている。TRAは脳内モノアミン濃度を上昇させることにより、中毒症状を引き起こしていると考えられ、今回我々はRISがTRAによる高体温を抑制すると考え実験を行ったところ、RISはTRAの高体温を抑制し、その作用機序はRISのDA1受容体及び5-HT2A受容体拮抗作用によるものと思われた。この結果より既に臨床で使用されている抗精神病薬であるRISはTRA中毒の治療薬となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The experiment was conducted at a temperature of 28 °C, Male Wistar rats, body temperature was measured using an subcutaneous thermometer (nano-tag). When 100 mg/kg of tramadol(TRA) was administered intraperitoneally to rats, the body temperature was 39 °C or higher. When risperidone (RIS 0.5 mg/kg, 0.25 mg/kg) was administered intraperitoneally 5 minutes before TRA administration, RIS 0.25 mg/kg significantly suppressed temperature increase, but RIS 0.5 mg/kg did not. In addition, when various receptor antagonists were used, DA1 receptor antagonist and 5-HT2A receptor antagonist suppressed TRA-induced hyperthermia. These experiments suggest that the mechanism by which RIS suppresses TRA-induced hyperthermia is through DA1 and 5-HT2A receptor antagonism.

研究分野：精神薬理学

キーワード：トラマドール リスペリドン 高体温 セロトニン症候群 ドパミン セロトニン

## 1. 研究開始当初の背景

トラマドール(TRA)は1962年に合成されたオピオイド製剤であり、1977年にはドイツで経口薬として発売され、本邦でも1978年に筋注製剤が発売されたがその使用は広がらなかった。2010年の国際疼痛サミットで「患者が痛みに対する適切な診療を受けることは、基本的人権である」とのモントリオール宣言が採択され、疼痛対策がさらに重要視されるようになった。そのため本邦でも2010年から次々とオピオイド製剤が非がん性慢性疼痛に対して保険適応されるようになり、2010年に経口TRA製剤が「疼痛を伴う各種癌」への適応で、2011年にトラマドールとアセトアミノフェンの合剤が「非がん性慢性疼痛」、「抜歯後の疼痛」の適応で発売された。非がん性慢性疼痛で適応になったこと、依存性乱用性の可能性が低いと考えられ(Cicero TJ et al. Drug Saf. 2005)麻薬指定されなかったことから、TRA製剤の使用は本邦でも爆発的に拡大している。TRAによる鎮痛作用は他のオピオイドと異なり独特である。TRAそのものはオピオイド作用を有せず、代謝物であるO-メチルデストラマドールがオピオイドレセプター作用を有している。TRAそのものはserotonin-noradrenalin inhibitor (SNRI)作用を有し、この両作用により鎮痛効果を発揮すると報告されている。

TRAは比較的安全な弱オピオイドと考えられていたが、世界的な使用の広がりとともに死亡や痙攣、セロトニン症候群等の重篤な副作用が多数報告されるようになった。欧米各国では毎年数百人がTRAにより死亡していると報告されており、本邦でもすでに大量服薬やセロトニン作動薬との併用で、死亡例も含む重篤な副作用が多数報告されている。しかし現在のところトラマドール中毒に対する確立された治療法は存在せず、对症療法が行われているのみである。そのためTRA中毒の作用機序の解明と治療法の確立が切望されている。

## 2. 研究の目的

前述したようにTRAはSNRI作用とオピオイド作用を有しており、その急性中毒の発症はSNRI作用かオピオイド作用によるものか、またはその両者が関与しているのか議論されている。臨床でのTRA中毒は、大量服薬かセロトニン作動薬併用での報告が多い。また重篤な急性中毒症状としては痙攣やセロトニン症候群であると報告されており、これらの事実から申請者はTRAの急性中毒症状はオピオイド作用ではなく、そのSNRI作用による脳内モノアミン濃度上昇によるものと推測している。実際にオピオイド拮抗薬はTRAの痙攣に効果がなかったとの臨床調査がある(Tashakori A et al. Clin Toxicol (Phila). 2010)。そこで我々は脳内モノアミン活性亢進により痙攣やセロトニン症候群を引きこすMDMAやセロトニン症候群モデルに有効と報告されている抗精神病薬であるリスペリドンがTRA中毒に有効であると考え、リスペリドンのトラマドール中毒に対する有効性を明らかにし、TRA中毒治療薬の確立を目指す。また脳内微小透析法を用いて、TRA中毒は、そのSNRI作用による脳内モノアミン活性亢進であることを動物実験で明らかにする。本研究はTRA中毒に対する有効な薬物療法を提唱する世界初の研究である。

## 3. 研究の方法

実験にはWister系雄性ラットを用い、外気温28度で実施した。TRA中毒では高体温を含むセロトニン症候群様の症状が出現することが知られている。そのためTRA中毒の指標として高体温を選択し、リスペリドンがTRAの高体温を抑制するか検討した。体温測定は体内埋め込み式運動量計測装置(nano tag)を用いて測定した。nano tagをラットの皮下に埋め込み、体温が安定したら生理食塩水(NS)またはリスペリドン(0.25 mg/kg、0.5 mg/kg)を腹腔内投与し5分後にTRA100 mg/kgを腹腔内投与し、TRA投与時を0分とし、240分まで体温を測定した。

リスペリドンは各種5HT<sub>1A</sub>、DA受容体拮抗作用を有しているため、リスペリドンがTRAによる高体温を抑制した場合、どの受容体拮抗作用がTRAによる高体温を抑制したのか各受容体拮抗作用を用いて、同様の実験を行い検討を行った。

またTRAが高体温を引き起こす機序の解明とリスペリドンのTRA誘発性高体温抑制効果の機序解明を目的に、視床下部でのモノアミン測定を行った。実験はHTEC-500マイクロダイアリシスシステム(エイコム社)を用いて無麻酔、無拘束下で行った。Paxinos & Watsonのアトラスに基づいて視床下部に透析プローブを植え込み、24-48時間後に実験を開始した。リンゲル液を1 µl/分で灌流し、15分毎に透析液を回収し、直接透析液をHPLCに打ち込み、それぞれの濃度を測定した。ベースラインが安定してきたところで、TRAを腹腔内投与した。TRA投与前を基礎値としてモノアミンの脳内濃度の上昇率を測定した。この実験によりTRA投与がモノアミン濃度上昇させるか検討した。

## 4. 研究成果

TRAをラットに腹腔内投与すると徐々に体温は上昇し、TRA投与後120分後にはピークとなり

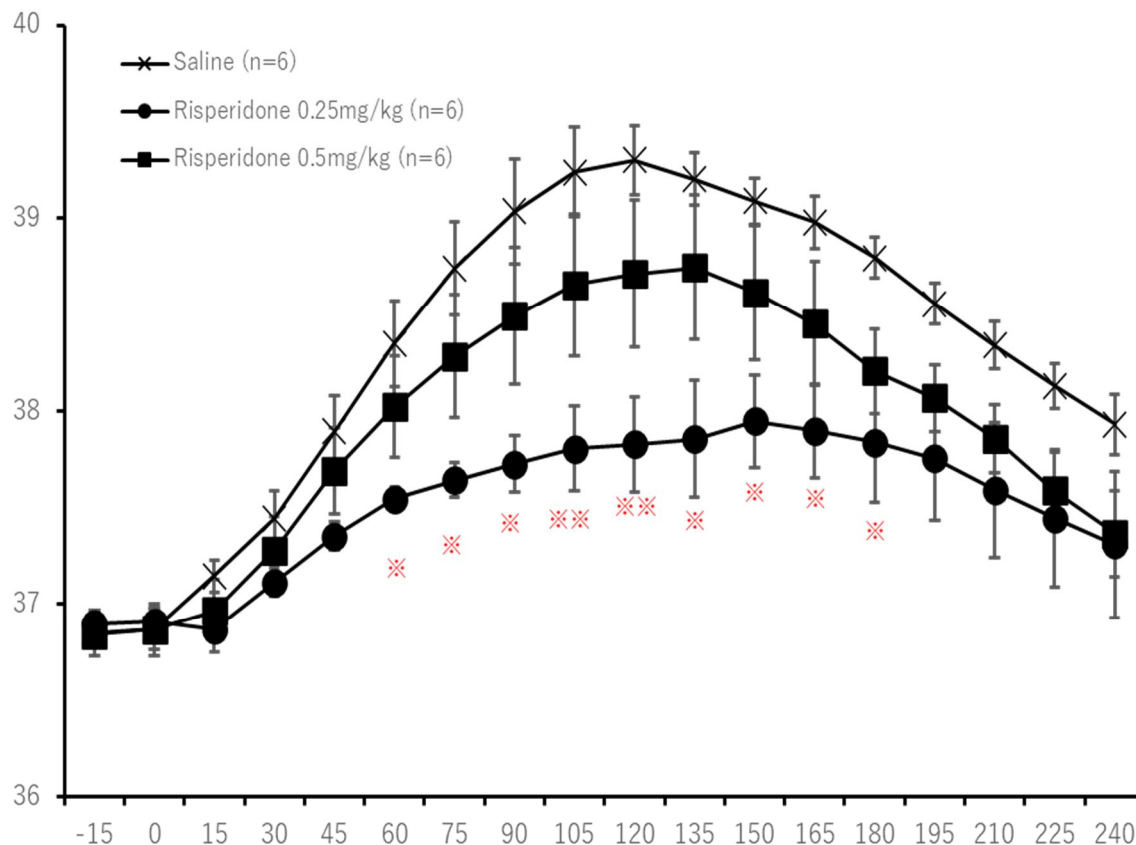
体温は 39 度以上となった。リスペリドン投与したところ 0.5 mg/kg では体温上昇を抑制しなかったが、0.25 mg/kg では有意に 60 分後から 180 分まで TRA による高体温を抑制した (図 1)。

リスペリドンのどの受容体拮抗作用が TRA の高体温を抑制したか各種受容体を用いて同様の実験を行ったところ、5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬である ketanserin では TRA の高体温を抑制したが、5-HT<sub>1A</sub> 受容体拮抗薬である WAY-100635 及び 5-HT<sub>2B/2C</sub> 拮抗薬である SB206553 では高体温を抑制できなかった。また DA<sub>1</sub> 受容体拮抗薬である SCH 23390 及び D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> 受容体である Haloperidol は TRA の高体温を抑制したが、D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 sulpride は高体温を抑制しなかったどころか、他の実験と異なりラットを死亡させるケースがみられた。これらからリスペリドンの TRA による高体温抑制効果はその 5-HT<sub>2A</sub> 受容体及び D<sub>1</sub> 受容体拮抗作用によるものと思われた。ただしリスペリドンが CYP2D6 を阻害し、TRA 代謝を阻害し SNRI 作用が増強したこと、高用量で D<sub>2</sub> 受容体を拮抗することで相対的に D<sub>1</sub> 受容体が活性化されたことが推測された。

また脳内微小透析法事件では NA, 5-HT, DA いずれも上昇した。この上昇が TRA の高体温の原因と推測された。

これらの結果からリスペリドンは TRA 中毒の高体温治療に有効である可能性が示唆された。しかしその治療量については今後検討が必要と思われる。

図 1 \* p < 0.05 \*\* p < 0.01



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 塩田 勝利、岡田 剛史、山下 晃弘、佐藤 勇人、須田 史朗	4. 巻 im press
2. 論文標題 オランザピン併用により、診断に難渋したトラマドールによるセロトニン症候群の一例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 総合病院精神医学	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 塩田 勝利、岡田 剛史、小林 聡幸、須田 史朗	4. 巻 32
2. 論文標題 トラマドールと抗精神病薬との併用によりけいれん重積発作を呈した1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 総合病院精神医学	6. 最初と最後の頁 195-200
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Funada Masahiko、Takebayashi-Ohsawa Mika、Tomiya Ken-ich	4. 巻 408
2. 論文標題 Synthetic cannabinoids enhanced ethanol-induced motor impairments through reduction of central glutamate neurotransmission	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxicology and Applied Pharmacology	6. 最初と最後の頁 115283 ~ 115283
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.taap.2020.115283	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 舩田正彦
2. 発表標題 麻を巡る国際社会の動向とわが国の現状、「シンポジウム：激動するわが国の薬物乱用・依存問題：最近のトピックス」
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岡田 剛史  (okada tsuyoshi)  (20742844)	自治医科大学・医学部・講師   (32202)	
研究分担者	舩田 正彦  (funada masahiko)  (20299530)	湘南医療大学・薬学部・教授   (32728)	
研究分担者	米川 力  (yonekawa chikara)  (50468336)	自治医科大学・医学部・教授   (32202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------