

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

堀内 辰男 印

(学位論文のタイトル)

Usefulness of basophil activation tests for the diagnosis of sugammadex-induced anaphylaxis.  
(好塩基球活性化試験はスガマデクスによるアナフィラキシーの診断に有用である。)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

## A. 序論 (研究目的とその背景) (Introduction)

スガマデクスは、筋弛緩薬ロクロニウム拮抗薬であり、多くの全身麻酔症例で使用されている。しかし、副作用のひとつとしてアナフィラキシーの発症が報告されている。

アナフィラキシーが発生した場合、原因物質を同定する必要がある。その方法として、病歴聴取、皮膚テスト、血清特異的IgE抗体測定法などがあり、皮膚テストがゴールドスタンダードの検査である。しかし、スガマデクスは発売されてからの期間が短いため、皮膚テストの方法が確立されていない。スガマデクスによるアナフィラキシーの診断を正確に行うため、*in vitro*の検査が必要である。近年、好塩基球活性化試験 (Basophil activation test, BAT) がアナフィラキシーの原因物質の同定に用いられるようになってきた。しかし、スガマデクスによるアナフィラキシーの診断にBATを用いた研究はほとんど存在しない。

本研究では、スガマデクスの投与後に過敏反応を示した患者とコントロールに対して皮膚テストを行った。続いて、スガマデクスを用いたBATを行い、スガマデクスによるアナフィラキシーの診断におけるBATの有用性を検討した。

## B. 材料と方法 (Materials and Methods)

2012年5月から2017年2月までに発生し、スガマデクスが原因物質として疑われる8人のアナフィラキシー患者を対象とした。また、スガマデクスの投与歴がない21人の健常人をコントロールとして募集した。

皮膚テストのガイドラインを参考に、プリックテスト用には原液を最高濃度とした連続希釈溶液 (100, 10, 1 mg/ml) を用いた。皮内テスト用には、10倍希釈溶液を最高濃度とした連続希釈溶液 (10, 1, 0.1 mg/ml) を用いた。

皮膚テストに続いて実施したBATでは、連続希釈溶液 (100, 10, 1, 0.1, 0.01 mg/ml) を使用した。陽性コントロールには抗IgE抗体を、陰性コントロールにはリン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate buffered saline, PBS) を使用した。フローサイトメータを使用して、低SSC、CD3(-)、CRTH2(+) のゲーティングにより、各検体とも最低500個以上の好塩基球を検出した。続いて、活性化の指標であるCD203cとCD63が陽性の好塩基球数を計測した。スガマデクスで刺激した活性化好塩基球の割合から、陰性コントロールによる活性化好塩基の割合を引いた「純好塩基球活性化率」を計算した。

患者群とコントロール群で、CD203cおよびCD63のスガマデクスに対するBATの濃度効果曲線の曲線下面積 (area under curve, AUC) を計算した。マン・ホイットニーのU検定を行い、患者群とコントロール群に差があるかを検証した。また、スガマデクスの各濃度で2グラフROC (TG-ROC) 曲線解

析を行い、純好塩基球活性化率を計算するための閾値を算出した。

### C. 結果 (Results)

全ての患者において、スガマデクス投与後5分以内にアナフィラキシーの症状が出現した。患者群では、3人の患者がプリックテストで、4人の患者が皮内テストで陽性反応が得られた。血漿中のヒスタミンとトリプターゼの濃度を3人の患者で測定したところ、いずれの患者でも、発症直後では24時間後と比較して増加していた。以上の結果より、全ての患者をスガマデクスによるアナフィラキシーと診断した。コントロール群（女性11人、男性10人、年齢22-48歳、年齢中央値26歳）のすべてで、皮膚テストの陽性反応は認められなかった。

患者群では、コントロール群と比較して好塩基球活性化率が増加した。患者群においてCD203c使用時のAUCは、コントロール群と比較して有意に大きかった ( $P < 0.01$ )。CD63使用時も同様の結果であった。

次にTG-ROC曲線解析を用いて、スガマデクスの各濃度で最良の感度・特異度(および95%信頼区間[CI])を示す閾値を検討した。CD203cでは10 mg/ml、CD63では1 mg/mlが最も良い感度・特異度を示した。CD203cでは閾値を4.2%に設定すると感度88% (95%信頼区間[confidential interval, CI]: 47-100%)、特異度100% (95% CI: 84-100%)であった。CD63では閾値を2.7%に設定すると、感度75% (95% CI: 35-97%)、特異度100% (95% CI: 84-100%)であった。

### D. 考察 (Discussion)

患者ではスガマデクス用量依存性に活性化好塩基球の比率が上昇したが、コントロールではそのような反応は見られなかった。BATの感度・特異度は、先行研究と同等であり、スガマデクスに対するアナフィラキシーの診断にBATが有用であることが示唆された。

皮膚テストを実施したところ、全ての患者において陽性反応を示した。しかし、これらの結果に偽陽性が含まれていた可能性は否定できない。この研究はスガマデクスを用いた皮膚テストの濃度について検討したものではないため、更なる研究が必要である。

アナフィラキシーのように罹患率が低く、偽陽性と診断された場合のコストが高い疾患では、検査の特異度を重視するべきである。しかし、偽陰性の結果を採用した場合、アナフィラキシーが再発するリスクがあるため、感度も重要である。本研究で実施した皮膚テストの感度が高かったため、BATでは特異度を重視し、TG-ROC曲線分析で特異度が最大となるような閾値を設定した。

最後に本研究の限界について検討する。本研究の対象患者およびコントロール数はパワーアナライシスで求められた必要数は超えている。しかし、患者数およびコントロールが増えれば正確な閾値を決定でき、BATの診断精度はより高くなると考えられる。アナフィラキシーは稀な疾患であり、スガマデクスという一つの薬剤に絞った研究であるため、やむを得ないかもしれない。BATの感度・特異度の95%信頼区間は狭くはなかったが、これは他の薬剤で行われた研究と同様であった。

### E. まとめ (Summary)

スガマデクスによるアナフィラキシーの診断において、BATは皮膚テストと同等の精度を有することが示唆された。スガマデクスに対するBATのマーカーとして、CD203cとCD63はどちらも使用可能と考えられる。皮膚テストとBATの組み合わせることにより、スガマデクスによるアナフィラキシーの診断精度を高め、スガマデクスを安全に使用することができるようになると考えられる。