

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

堀内辰男氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 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。）

Anesthesia & Analgesia (in press)

Tatsuo Horiuchi M.D., Akihiko Yokohama M.D., Ph.D., Masaki Orihara M.D., Yukinari Tomita M.D., Ph.D., Akihiro Tomioka M.D., Ph.D., Nagahide Yoshida M.D., Ph.D., Kenichiro Takahashi M.D., Ph.D., Shigeru Saito M.D., Ph.D., Tomonori Takazawa M.D., Ph.D.

論文の要旨及び判定理由

スガマデクスは、筋弛緩薬ロクロニウムの拮抗薬であり、これまでに多くの全身麻酔の症例で使用されている。しかし、使用に伴う副作用に、アナフィラキシーの発症が報告されている。

皮膚テストは原因物質を同定するための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、皮膚テストのガイドラインは存在しない。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の検査が求められている。

本研究では、スガマデクスの投与後、即時型アレルギー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。

スガマデクスが原因物質として疑われる8人の周術期アナフィラキシーの患者を対象とした。また、スガマデクスの投与歴がない21人をコントロールとして募集した。

患者およびコントロールに皮膚テストを実施した。皮膚テストに続いてBATを実施した。BATにはスガマデクスの連続希釈溶液を使用した。好塩基球はフローサイトメータで低SSC、CD3(-)、CRT H2(+)のゲーティングで500個以上検出した。続いて好塩基球活性化の指標となるCD203cもしくはCD63が陽性の好塩基球を計測した。結果は純好塩基球活性化%という形で示した

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)と、その95%信頼区間(Confidential interval, CI)を計算した。患者群とコントロール群でマンフォイトニーのU検定を行い、両群に差があるかを検証した。また、ホッジスレーマン推計を行い、患者群とコントロール群の差とその95% CIの推計を行った。また、スガマデクスの各濃度のBATで2グラフROC (TG-ROC) 曲線解析を行い、最適な純好塩基球活性化%の閾値を算出した。

全ての患者はスガマデクスの投与後5分以内にアナフィラキシーの症状が出現した。また、患者群では皮膚テストの結果、スガマデクスに対して陽性反応が得られた。コントロール群の全員で、皮膚テストでは陽性反応が得られなかった。

患者群では好塩基球活性化率が、コントロール群と比較して有意に増加した。次にTG-ROC曲線解析を用いてスガマデクス各濃度で最良の感度特異度を示す純好塩基球活性化%の閾値を検討し

た。その結果、スガマデクス濃度がCD203cでは10 mg/ml、CD63では1 mg/mlが最も良い感度特異度を示す閾値となった。CD203cでは閾値4.2%で感度88%（95% CI：63-100%）特異度100%（95% CI：84-100%）、CD63では閾値2.7%で感度75%（95% CI：35-97%）特異度100%（95% CI：84-100%）であった。

BATにおいて、患者はスガマデクス用量依存性にCD203cおよびCD63の上昇を示したが、コントロールではその様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。

BATにおける最適なカットオフ値は、アナフィラキシーのような罹患率が低く、偽陽性と診断された場合のコストが高い疾患では、特異性を重視すべきである。しかし、偽陰性の結果を採用した場合、アナフィラキシーを再発するリスクがある。したがって、感度が高い検査も重要である。本研究ではBATの前に施行した皮膚テストで、全ての患者が陽性反応を示した。皮膚テストの感度は高いと考えられたので、BATでは特異度を重視し、TG-ROC曲線分析においては特異度を最大にするような閾値を設定した。皮膚テストとBATを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の精度を高めることができると考えられる。

BATは、スガマデクスによるアナフィラキシーの診断に皮膚テストと同等の精度を有することが示唆された。CD203cおよびCD63のどちらも、スガマデクスに対するBATのマーカーとして使用することができると考えられる。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思える。

以上の研究成果はスガマデクスによるアナフィラキシーをin vitroで診断できるため周術期医療の発展のため有意義と考えられ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成30年2月13日）

#### 審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
遺伝発達行動学分野担任

柳川 右千夫 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
救急医学分野担任

大嶋 清宏 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野担任

近松 一朗 印