

(様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

( 折原 雅紀 ) 印

(学位論文のタイトル)

Comparison of incidence of anaphylaxis between sugammadex and neostigmine

: a retrospective multicentre observational study

(スガマデクスとネオスチグミンによるアナフィラキシー発生頻度の比較)

: 多施設共同後向き観察研究)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

【はじめに】

スガマデクスとネオスチグミンは筋弛緩拮抗薬である。スガマデクスによる拮抗は、コリンエステラーゼ阻害薬のネオスチグミンとは異なり、筋弛緩薬を不可逆的に包接することによりもたらされる。したがって、適切な量を投与すれば深い筋弛緩状態からの拮抗が可能であり、また、抗コリン薬の併用を必要としない。スガマデクスが発売されてから幾つもの比較研究が行われ、あるメタアナリシスによると、筋弛緩拮抗薬としての性能や有害事象においてはスガマデクスの方が優れていると報告された。しかし、このメタアナリシスは41研究4206症例と大規模データを基にしてはいるものの、約1万例に1件と非常に稀なアナフィラキシーについて評価するには不十分である。

本研究では、周術期アナフィラキシーを後向きに調べ、スガマデクスとネオスチグミンによるアナフィラキシー発生頻度を比較した。また、スガマデクスとネオスチグミンが投与された症例数、筋弛緩薬が投与された症例数を調べた。さらに、全国の麻酔科医を対象にアンケート調査を行い、スガマデクスの使用状況についても調べた。

【方法】

2012年1月から2016年12月までの5年間に、群馬県内の4施設で行われた全身麻酔症例を対象とし、以下の2つ以上を満たした症例をアナフィラキシーと診断した。(1)クリニカルスコアからアナフィラキシーが疑われる、(2)皮膚テストまたは好塩基球活性化試験で陽性、(3)ヒスタミンまたはトリプターゼが上昇。また、アナフィラキシー発生頻度を計算するためスガマデクスとネオスチグミンが投与された症例数、筋弛緩薬が投与された症例数を調べた。さらに、2009年1月から2016年12月までに同4施設で、スガマデクスとネオスチグミンが投与された症例数と、同期間の全国における筋弛緩拮抗薬の売上数を調べた。

アンケート調査は全国における93名の麻酔科医を対象に行い、スガマデクスの使用割合やスガマデクスを使う理由、使わない理由を調べた。

【結果】

49532件の全身麻酔症例が含まれ、アナフィラキシーは18件発生した。スガマデクスによる

アナフィラキシーは6件、ネオスチグミンによるアナフィラキシーは0件であった。スガマデクスが投与された症例数は29962件であり、ネオスチグミンが投与された症例数は3157件であった。全ての薬剤によるアナフィラキシー発生頻度は0.036%(95%信頼区間0.022-0.057%)、スガマデクスによるアナフィラキシー発生頻度は0.020%(95%信頼区間0.007-0.044%)であった。

スガマデクスによるアナフィラキシー症例は全例クリニカルスコアからアナフィラキシーが疑われた。また、全例が皮膚テストで陽性を示し、好塩基球活性化試験を行った5例全例が陽性を示した。ヒスタミンとトリプターゼは測定を行った3例全例で上昇が認められた。

全身麻酔症例の94.3%で筋弛緩薬が投与された。筋弛緩薬投与症例の70.9%で拮抗薬が投与されており、拮抗薬の90.5%をスガマデクスが占めた。スガマデクスとネオスチグミンの使用割合はスガマデクス発売翌年の2011年に逆転しており、全国の売上数についても同様であった。

アンケート調査の回答率は97.8%であった。97.8%の麻酔科医がスガマデクスを自由に使える環境にあり、その使用割合は90.6%であった。スガマデクスを使う理由は筋弛緩拮抗の確実性、迅速性、安全性の順に多く、使わない理由は有害事象への懸念が最も多く、次いで高価なことであった。

#### 【考察】

アナフィラキシー発生頻度は、スガマデクスが0.02%(6/29962)、ネオスチグミンが0%(0/3157)であった。スガマデクスは筋弛緩拮抗薬の90%以上を占め、全身麻酔症例の約60%に投与されていた。スガマデクスは発売されてから劇的に使用数が増えており、日本の麻酔科医は筋弛緩拮抗の確実性と迅速性を理由にスガマデクスを使用していた。

スガマデクスによるアナフィラキシー発生頻度について、アメリカの市販後調査によると0.024%、日本の単施設における後ろ向き調査によると0.039%と報告されている。前者は一部のアナフィラキシー症例しか報告されていない可能性があり、後者はアナフィラキシー検査がされず投与時期から診断がされている。本研究では、スガマデクスによるアナフィラキシー症例は全例が皮膚テストで陽性を示している。したがって、正確な診断だと考えている。また、本研究はスガマデクスによるアナフィラキシー発生頻度をネオスチグミンと比較した初めての研究である。

しかし、本研究は群馬県内の4施設のみを対象としているため、県外や海外の施設とは違いがあるかもしれない。さらに大規模な前向き研究が必要である。