

氏 名 (本籍)	よしおか なお き 吉 岡 直 紀 (山 口 県)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与番号	乙 第 73 号
学位授与日付	平成 26 年 3 月 13 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Effect of sugammadex on bronchial smooth muscle function in rats
審 査 委 員	教授 石原 克彦 教授 毛利 聡 教授 濱崎 周次

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

麻酔において筋弛緩の導入と解除を安全かつ確実に制御することは極めて重要である。非脱分極作用性筋弛緩薬ロクロニウムの拮抗薬スガマデクスは 8 個のグルコースがドーナツ状に結合したオリゴ糖であり、血中の遊離ロクロニウムを包接することにより神経筋接合部の遊離ロクロニウムの減少を介してその筋弛緩効果を消失させる。これまで使われて来た抗コリンエステラーゼと異なり、特異的な副作用が無く安全性が高いと考えられているが、少数例ながらも気管支喘息の既往のある患者において気道平滑筋の攣縮が報告されている。川崎医科大学においてスガマデクスの使用が開始された 2009 年からは気管支痙攣の発生を認めていない。しかし、申請者はスガマデクス使用例において気管支痙攣ではなく血圧低下を 2 例経験した。その後、喘息の既往の無い者にも発生していることが報告されたことから、気道過敏性亢進のない正常ラットでの実験が計画された。

本論文では摘出ラット気管支平滑筋に対するロクロニウム非接合スガマデクスの直接作用及びアセチルコリンによって誘導された気管支平滑筋収縮に対する作用の解析が行われ、ロクロニウム非接合スガマデクスはラットの気管支平滑筋に筋収縮を誘導しないこと、アセチルコリンにより誘導される平滑筋の収縮に対して有意の収縮増強作用はないこと、の 2 点を確認した。しかし、限定された時間の中で、今回の発表内容だけでは十分な審理には至らないと判断され、大学院医学研究科委員会においても、再審査を実施し慎重を期すべきであるという意見が複数の委員より表明された。大学院運営委員会で協議の結果、再審査を行うこととした。再審査では、自身の経験を含めた研究の背景を紹介して詳細な文献的考察を加え、さらに論文公表後の実験結果として、ロクロニウムとスガマデクス 1:1 混合物(すべてが包接体ではない)を気管支輪状軟骨に添加しても筋収縮は誘発されず、アセチルコリンによる筋収縮にも影響がなかったことを報告した。これらの一連の研究により、スガマデクス単体、ロクロニウム包

接体いずれにおいても筋収縮が認められないという結論が得られ、気管支攣縮の副作用においてはスガマデクスの気管支平滑筋への直接的な薬理作用よりはむしろ間接的な作用が関与しているとの重要な考察を導き出した。この推測に合致する結果として、スガマデクスの単体あるいはロクロニウム包接体の経静脈的投与によりラットの門脈血中軽度のマスト細胞増加が認められたとの結果が他の研究者より報告されており、興味深い。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

承認後の薬物でも予期せぬ副作用が出現した場合、最悪、使用中止となる。スガマデクス単独で正常ラットの摘出気管支平滑筋の収縮を誘導しなかったという実験結果からスガマデクスの安全性が確認されたと言うことはできない。有為差は認められなかったものの、スガマデクスがアセチルコリン誘発性の筋収縮を軽度増強する傾向や文献で報告された門脈血での肥満細胞数増加などを考慮して、今後、複数要因の相乗効果によりスガマデクスが気管支平滑筋の収縮を誘導する可能性の検証と個体要因の探索・解明が必要である。

申請者は、自身の麻酔症例において筋弛緩阻害薬スガマデクスによる血圧低下症例を経験したことを契機に、それまで極めて安全性が高いと考えられ日本で頻用されているスガマデクスにおいて、予期されなかった副作用としての報告が散見される気管支痙攣の機序解明に真摯に取り組んで来た。再審査において、文献的考察から申請者の研究の背景に関する十分な知識と理解が示された。また、実験に際して検討すべきことを理解して適切に研究を進めて来たこと、申請者の実験結果と論文に報告された実験結果を統合的に考察して今後の方向性を検討する能力も持っていることが示された。申請者は臨床に始まる重要な研究課題に対して、今後さらに研究を継続して薬物の副作用の機序解明を達成し得る能力を備えており、学位授与に価する。