

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)	氏名	柴田 ゆうか
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目 手術室で使用する医薬品の適正使用に関する研究			
論文審査担当者			
主 査	教授	小澤 孝一郎	印
審査委員	教授	森川 則文	
審査委員	准教授	湯元 良子	
〔学位論文の要旨〕			
<p>手術現場ではさまざまな医薬品が適応外で使用され、安全性や有効性に関する情報が少ない薬剤も多い。また、麻酔薬が血管外に漏出した時の対処法については統一されていない。今回、手術室で汎用される薬剤の適正使用につながるエビデンスの創出を目的として以下の3つの研究を実施した。</p> <p>1) チオペンタールとプロポフォール の血管外漏出に対する罨法の効果に関する基礎的研究</p> <p>麻酔薬の血管外漏出時の傷害強度や対処法は明らかとなっておらず対応に苦慮している。これらを明らかにすることを目的として、血管外漏出モデル動物を用いた解析を実施した。</p> <p>8週齢のWistar系雄性ラット背部皮内に、薬剤を0.1 mL注入し、薬剤漏出モデルを作製した。生食注入無治療群、薬剤投与無治療群、冷罨法（18-20℃）3時間治療群および温罨法（40-42℃）3時間治療群の皮膚傷害を評価した。皮膚傷害のピーク面積、曲線下面積（AUC）、治癒までの期間、組織の病理学的所見を指標として皮膚傷害を評価した。</p> <p>チオペンタール群は、真皮深層および皮筋まで細胞変性や壊死がみられた。一方プロポフォール群は、真皮や皮筋への炎症性細胞の浸潤が観察されたが、壊死は認められなかった。各薬剤の皮膚傷害リスクはそれぞれ壊死性と炎症性に分類された。両剤による皮膚傷害に対する温罨法群では、皮膚傷害ピーク面積とAUCが無治療群と比べて有意に高かった。チオペンタール群に対する冷罨法は、真皮、皮下組織および皮筋の浮腫と壊死を軽減した。また、プロポフォール群に対する冷罨法では無治療群と比べて傷害ピーク面積は有意に小さかった。チオペンタールの血管外漏出時の治療として温罨法が推奨されているが、本研究結果からは温罨法は傷害を悪化させる可能性が示唆された。その反対に、チオペンタールとプロポフォールの漏出時傷害時に冷罨法を行うことにより、障害を軽減する可能性が示唆された。</p>			

2) 培養ヒト角膜上皮細胞を用いたヨウ素製剤の角膜上皮細胞傷害性評価

術後眼内炎の予防策としてポビドンヨード (PVP-I) による結膜囊の消毒が、欧米のガイドラインにおいて推奨されている。本邦では角膜上皮傷害の副作用が報告され、PVP-I は眼消毒に禁忌である。したがって、本邦における眼消毒の適応のあるヨウ素製剤は、ヨウ素・ポリビニルアルコール (PAI) に限られる。しかし、PAI が PVP-I と比べて角膜上皮への影響が少ないかどうかについての検討はない。本研究では、培養角膜上皮細胞に対する PVP-I と PAI の影響を解析した。

培養ヒト角膜上皮細胞 (HCE-T, RCB No. 2280) を 96 well plate に 5×10^4 cells/well の濃度で播種し 24 時間培養した。細胞に 100 μ L の薬剤を添加し 30 秒処理後、PBS で 2 回洗浄後、細胞生存率を Cell Counting Kit-8 を用いて測定した。またチオ硫酸ナトリウム添加により PVP-I および PAI の消毒作用を失活させたものと界面活性剤の角膜上皮細胞傷害性を調べた。

消毒効果が同等とされる 16 倍希釈 PVP-I 液と 6 倍希釈 PAI 液を比較すると、PAI 液の方が角膜上皮細胞に対する毒性が軽度であった。チオ硫酸ナトリウムで消毒作用を失活させた溶液の毒性を評価した結果、PVP-I には細胞毒性が残存していたのに対し PAI には細胞毒性は認められなかった。以上の結果から、PAI は洗眼殺菌に比較的安全に使用できることが分かった。

3) 眼科手術用灌流液に添加するアドレナリンの安定性試験

白内障手術を安全に行うためには術中に十分に散瞳させておくことが重要であるため、アドレナリン添加眼灌流液が使用される。安定性を確保するため、アドレナリン注射液は pH 2.3-5.0 となるように調製され、さらに抗酸化剤である NaHSO_3 (500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が添加されている。眼灌流液 (pH 7.2-8.2) へアドレナリン注射液を添加した時に、アドレナリンの分解が懸念されるため、眼灌流液中のアドレナリンの安定性を調べた。

眼灌流液に最終濃度が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるようにアドレナリン注射液を加え、pH を 7.2, 7.5 および 8.0 に調整し、6 時間後のアドレナリン残存量を HPLC を用いて測定した。また、アドレナリン眼灌流液に、0.5 (臨床で汎用されているアドレナリン添加眼灌流液中の濃度)、5, 50 および 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ NaHSO_3 (アドレナリン注射液中に添加されている濃度) を加え、経時的にアドレナリン残存率を測定した。

調製 6 時間後の pH 7.2, 7.5 および 8.0 の眼灌流液のアドレナリン残存率はそれぞれ 91, 91, 65%であった。また、 NaHSO_3 を 0.5, 5, 50, 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 添加したときの残存率は、それぞれ 58, 58, 61, 97%であった。これらの結果から、眼灌流液中のアドレナリンの濃度は、主に NaHSO_3 の希釈が原因で経時的に低下する可能性が考えられた。したがって、手術準備段階で予製せず使用直前に混和する必要があることが明らかとなった。

以上、本論文は手術現場における薬学的課題を実験的解析により解決した点において高く評価される。また、得られた知見は今後の手術室で使用する医薬品の適正使用の実施に大きく貢献するものである。よって審査委員会全員は、本論文が著者に博士 (薬学) の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。