

氏 名	佐藤 理子
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	歯 学
学位授与番号	博甲第7458号
学位授与の日付	令和 8年 3月 25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	静脈麻酔薬レミマゾラム及び代謝物の測定方法の確立と全静脈麻酔からの覚醒に影響を及ぼす因子の検討
論文審査委員	吉田 竜介 教授 江草 正彦 教授 天野 克比古 准教授

学位論文内容の要旨

レミマゾラムはイミダゾベンゾジアゼピン骨格とエステル結合を含む側鎖を有する新規の超短時間作用型静脈麻酔薬である。レミマゾラムの最大の特徴はその代謝経路にあり、従来のベンゾジアゼピン系薬物の代謝酵素である肝シトクロムp450には寄与せず、肝カルボキシルエステラーゼによって急速に加水分解されて唯一の不活性代謝物CNS7054へと変換される。この特殊な代謝経路によりレミマゾラムは代謝が速く、迅速な覚醒が期待されている。一方で、同じ静脈麻酔薬のプロポフォールと比較して覚醒までの時間が長くなる可能性が報告がされており、レミマゾラムによる全静脈麻酔からの覚醒に影響を及ぼす因子について検討する余地があると考えられる。

そこで、本研究はレミマゾラムによる全静脈麻酔を受けた患者を対象に、レミマゾラム持続投与終了から覚醒までの時間（覚醒時間）に影響を及ぼす因子について検討することを目的とした。麻酔からの覚醒に最も影響を及ぼす因子は麻酔薬の薬物動態であるが、これまでの薬物動態モデルでは実臨床での患者の個体差を網羅するのには限界がある。本研究では薬物動態モデルによる推定値ではなく、血中濃度を実測して検討することに意義があると考え、まずレミマゾラム及び代謝物CNS7054の血中濃度測定法を確立することとした。

レミマゾラム及び代謝物CNS7054の血中濃度測定法の確立のために、岡山大学医療系部局臨床研究審査専門委員会にて研究実施の承認（研2308-042）を得て、ボランティア14人から静脈血を採取し、プール血清を作製した。レミマゾラムの原末及び代謝物CNS7054の原末はムンディファーマ株式会社（Cambridge, UK）より無償提供を受け、前処置としてそれぞれ液一液抽出及び固相抽出を行い、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて、血清サンプル中のレミマゾラム及び代謝物CNS7054を検出した。その結果、レミマゾラム及び代謝物CNS7054のいずれにおいても良好な分離ピークを示し、検量線は直線性を示した。また精度（RSD）はいずれも許容範囲内で、血中濃度を安定して測定することが可能であることが示された。

前向き観察研究は岡山大学医療系部局臨床研究審査専門委員会の承認（研2305-022）を得て行われた。岡山大学病院でレミマゾラムによる全静脈麻酔が行われた歯科・口腔外科患者を対象とした。主要評価項目はレミマゾラム投与終了から覚醒までの時間（覚醒時間）とし、目的変数とした。副次評価項目として患者背景、麻酔管理因子、レミマゾラムの薬物動態因子、及び予測因子を記録し、説明変数として評価した。統計学的解析には、目的変数である覚醒時間と説明変数との関連をピアソンの相関係数による二変量分析と重回帰分析を用いた。重回帰分析では変数の分布の正規性

を，Shapiro-Wilk検定を用いて確認し，正規分布から有意な逸脱があれば対数変換して目的変数とした．いずれの検定においても有意水準は $p < 0.05$ とした．

研究期間内に35人が対象者として登録されたが，対象から1人除外され，34人（男性15人，女性19人）が研究対象となった．目的変数を覚醒時間とし，患者背景・麻酔管理因子・レミマゾラムの薬物動態因子・予測因子を説明変数として二変量分析した結果，覚醒時間は「投与終了時BIS (Bispectral Index) 値」（相関係数：-0.499），「投与終了時代謝物CNS7054血中濃度」（相関係数：-0.348），「レミマゾラム体重当たり投与量」（相関係数：-0.348），及び「レミマゾラムの減衰速度」（相関係数：-0.4）と有意な相関関係がみられた．さらに，「性別」「年齢」「体重」「投与終了時BIS値」「投与終了時レミマゾラム血中濃度」「投与終了時代謝物CNS7054血中濃度」「レミマゾラムの減衰速度」及び「レミマゾラム体重当たり投与量」を説明変数として重回帰分析を行った結果，「投与終了時BIS値」(Estimate= -0.01172)，「投与終了時レミマゾラム血中濃度」（Estimate= 0.0004121），「レミマゾラムの減衰速度」(Estimate=-6.986) がそれぞれ独立して覚醒時間と有意な相関関係にあることが確認された．

以上の結果から，レミマゾラムによる全静脈麻酔からの覚醒にはレミマゾラムの血中濃度及び代謝の個体差が影響し，持続投与終了時の麻酔深度が覚醒時間の予測に適していることが示唆された．よってレミマゾラム全静脈麻酔からの覚醒には様々な因子が関与しているため，麻酔深度などの指標を用いてマルチモーダルで多面的に評価する必要があることが示唆された．

論文審査結果の要旨

【緒言】レミマゾラムは新規のベンゾジアゼピン系の超短時間作用型静脈麻酔薬である。レミマゾラムの代謝には従来のベンゾジアゼピン系薬物の代謝酵素である肝シトクロムP450は寄与せず、肝カルボキシルエステラーゼ1によって急速に加水分解され、唯一の不活性代謝物CNS7054へと変換される。この代謝経路を介するレミマゾラムの代謝は速く、迅速な覚醒が期待されている一方で、同じ静脈麻酔薬のプロポフォールと比較して覚醒までの時間が長くなる可能性も報告されている。そこで本研究は、レミマゾラムでの全静脈麻酔にて持続投与終了後のレミマゾラム及び代謝物であるCNS7054の血中濃度を測定し、レミマゾラム全静脈麻酔からの覚醒に影響を及ぼす因子を検討することを目的とした。

【方法】本研究は岡山大学医療系部局臨床研究審査専門委員会にて研究実施の承認を得て行われた。レミマゾラム及び代謝物CNS7054の原末を希釈し、ボランティア14人から作製したプール血清を用いて血液サンプルを作製した。血液サンプルの前処置としてそれぞれ液一液抽出及び固相抽出を行い、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いてレミマゾラム及び代謝物CNS7054の濃度を測定し、検量線を作成した。前向き観察研究は、レミマゾラムによる全静脈麻酔が行われた歯科・口腔外科患者を対象とした。主要評価項目はレミマゾラム投与終了から覚醒までの時間（覚醒時間）とし、副次評価項目として患者背景、麻酔管理因子、レミマゾラムの薬物動態因子、及び予測因子を記録し、評価した。

【結果】レミマゾラム及び代謝物CNS7054のHPLC測定では、いずれも良好な分離ピークを示し、検量線は直線性を示した。前向き観察研究では研究期間内に34人が研究対象となり、主要評価項目である覚醒時間に対する重回帰分析の結果、投与終了時の麻酔深度、投与終了時レミマゾラム血中濃度、レミマゾラムの減衰速度の3つの因子がそれぞれ独立して有意な相関関係にあることが示された。

【考察】レミマゾラムによる全静脈麻酔からの覚醒にはレミマゾラムの血中濃度及び代謝の個体差が影響する可能性が示された。レミマゾラム全静脈麻酔からの覚醒には様々な因子が関与していると考えられるため、麻酔深度などの指標を用いてマルチモーダルで多面的に評価する必要があることが示唆された。

本研究によって新規の静脈麻酔薬であるレミマゾラムによる全静脈麻酔からの覚醒に影響を及ぼす因子が明らかになった。この知見は新規性があり、臨床において意義のあるものであると考えられる。

よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。