

令和元年6月21日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20078

研究課題名(和文) 癌切除術における最適な全身麻酔薬の探求：癌患者の予後改善を目指して

研究課題名(英文) Search for ideal combination of general anesthetics for patients undergoing cancer resection: To improve outcome of cancer patients

研究代表者

丹羽 英智 (Niwa, Hidetomo)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20374845

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：Natural killer (NK) 細胞は、ヒトが生まれながら持つ抗癌免疫であり、体内の癌細胞を殺す作用を持つ。近年、癌手術を受ける患者のNK細胞を高く維持することで、患者の生存率が上げると考えられている。我々は、全身麻酔薬の一つであるケタミンのNK細胞活性への影響を明らかにするために、前立腺癌の手術を受けた患者を、全身麻酔としてケタミン投与を受けた患者と受けなかった患者に分け、NK細胞活性を比較した。結果、ケタミンは、NK細胞活性に影響を与えないことが分かった。ケタミンは、全身麻酔の質を上げることが分かっており、NK細胞活性に影響が無いなら、積極的に使用した方が良いことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全身麻酔薬ケタミンは、他の麻酔薬と組み合わせて使用することで、良好な鎮痛を患者にもたらすなどの作用を持ち、NK細胞活性に悪影響が無いなら、癌切除手術を受ける患者に使用すべき麻酔薬である。今回の臨床データからケタミンはNK細胞活性に影響を与えないことが判明した。この結果は、我々が、癌切除を受ける患者にも積極的にケタミンを使用することで、患者に良質な全身麻酔を提供することができることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：We, anesthesiologists have been searching the optimal anesthetic drugs for patients undergoing cancer resection. Such drugs should be expected to keep patients' natural killer cell cytotoxicity (NKCC) higher after surgery because higher NKCC can contribute to more survival rate due to less metastatic recurrence. Now we conducted this clinical trial to clarify the effect of supplemental ketamine to general anesthesia on the NKCC in patients undergoing prostate cancer resection. In this study patients received general anesthesia with ketamine (ketamine group) or without ketamine (non-ketamine group). The primary outcome was the difference in NKCC between two groups. We found that there was no significant difference in NKCC between two groups, indicating that the addition of ketamine to general anesthesia doesn't affect NKCC.

研究分野：麻酔科学

キーワード：natural killer 細胞 癌切除手術 全身麻酔 ケタミン 前立腺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医療の発達に伴い、早期発見が可能になった現在、癌の原発巣の多くは、手術で完全に切除可能になりつつある。しかし、平成 26 年の日本における死因の第 1 位は依然、癌死である。これは、原発巣を完璧に切除しても、癌は根治されず、再発、転移により、多くの人々が命を落としていることを意味している。癌の原発巣を切除する時、手術操作そのものにより、ある程度の癌細胞は、血中にばら撒かれる(微小残存癌細胞)。そして、それらは、血流、リンパ流に乗り、遠隔臓器に着床、増殖し、転移巣を形成する。このことから、癌根治は、原発巣切除後、体内の微小残存癌細胞を駆逐して、はじめて達成されると言える。そのために術後、追加の化学療法が行われるが、術後すぐに化学療法を行うことはできない。そこで、近年、自然免疫の一つであり、腫瘍細胞を非自己として殺傷する NK 細胞が、抗腫瘍免疫として注目されている。術後は、NK 細胞活性を高く維持することで、癌を根治に導くことができる。

このように術後の抗腫瘍性免疫を維持し、癌再発を減らすという概念は、世界的に注目されているが、多くの研究は「区域麻酔」を対象にしている。つまり、硬膜外鎮痛を主体とした区域麻酔で鎮痛を行うことで、NK 細胞活性を減弱させ得る麻薬の全身投与量を抑え、更には吸入麻酔薬などの催眠作用をもたらす薬剤の使用量も減らすことで NK 細胞活性を維持するという考えである。しかし、近年、食の欧米化により、日本でも術後の血栓塞栓症が増加した結果、手術前後に抗凝固療法が行われるようになった。抗凝固療法を受けた患者には、硬膜外鎮痛を施行できない(禁忌)ことから、臨床の現場では、実は、全身麻酔単独で癌患者の麻酔を行うことが多い。そして、これまでに述べたように、麻酔薬単体の NK 細胞活性への影響はほとんど明らかになっていない。

2. 研究の目的

上述のとおり、現在、麻酔薬単体の NK 細胞活性への影響はほとんど明らかになっていない。通常、静脈麻酔はプロポフォールとレミフェンタニルを用いて行うことが一般的である。しかし、ケタミンには麻薬の鎮痛効果を増強させるなど、全身麻酔の質を向上させる作用がいくつも報告されていることから、申請者らは、普段の臨床麻酔でほぼ全例にケタミンを使用している。そして、我々は、鎮痛補助薬ケタミンは癌切除術の全身麻酔には不可欠の要素と考えている。これらのことから、今回、我々は、同薬剤の NK 細胞活性への影響を明らかにするために、臨床ランダム化比較試験を行うこととした。

3. 研究の方法

今回の試験は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会承認(2015-205)のもと、2017 年 4 月~2018 年 3 月に、当院で行われた単施設、臨床ランダム化比較試験である。当院で前立腺癌に対してロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術を受けた 18 歳以上の患者を対象とした。再発症例、1 年以内に前立腺以外の癌に対して化学療法、手術を受けた患者および同意を取れなかった患者は除外した。登録された患者を無作為にケタミン群と非ケタミン群に分け、麻酔導入前、6 時間後、24 時間後にそれぞれ採血(15ml)を行い、NK 細胞活性、各種サイトカイン(TNF、IL6、IL1、IL10)を測定した。手術は、当施設泌尿器外科グループにより標準化された工程で行われた。

全身麻酔プロトコール

非ケタミン群は、プロポフォール(0.5 - 1.0 mg/kg) レミフェンタニル(0.05-0.5 μ g /kg/min) で麻酔を導入し、維持は、レミフェンタニル(0.05-0.5 μ g /kg/min) プロポフォールは、Bispectral index (BIS)が40-50になるように行った。一方、ケタミン群は、麻酔導入をプロポフォール(0.5 - 1.0 mg/kg) レミフェンタニル(0.05-0.5 μ g /kg/min+ケタミン(1 mg/kg)で行い、維持は、ケタミン 0.3 mg/kg/h、レミフェンタニル(0.05-0.5 μ g /kg/min) プロポフォールは、ケタミン投与によるBIS値上昇を考慮して、BIS値が50 - 60程度となるように行われた。

NK細胞活性測定(主要評価項目)

NK細胞活性測定は、 $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ を用いた ^{51}Cr 放出試験で行った。ターゲット細胞にはK562細胞(ヒト慢性骨髄性白血病細胞株)を使用し、各群で採取された血液サンプルを用いて、経時的にK562細胞に対する傷害活性を測定し、各群のNK細胞活性を比較した。

各種サイトカイン測定(副次評価項目)

時系列に従い、各群の血液サンプルを用いて、ELISA法で測定した後、サイトカインを比較した。

統計解析

術後2-4時間後のNK細胞活性の平均値の2群の差を10%と想定(過去の報告を参考にケタミンによりNK細胞活性が10%減少)し、コントロール群標準偏差=14.2(N=4) 実験群標準偏差=13.2(N=3) エラー0.05、エラー0.2よりCohen's $d = 0.73$ を導き出した。これを元に、パワーアナリシスを施行し、本研究では各群N=31を必要対象数とした。本研究における統計解析は全てIBM SPSS® statistics ver. 22.0 software (IBM, Tokyo)を用いて行い、正規分布が仮定されるデータの2群間の数値の比較は、student t検定、正規分布が想定されない場合、Mann-Whitney U検定を行った。NK細胞活性、各種サイトカインに関する比較は、repeated measured ANOVA および Bonferroni の多重比較を行った。

4. 研究成果

患者背景を表1に示す。患者背景に関して、Propofol、remifentanilの使用量が有意にケタミン群で多かった。そのほかの測定項目については、両群に有意な差を認めなかった。

表 1

	コントロール (PR) 群	ケタミン (PRK) 群	P 値
年齢 (y.o)	68.7 \pm 5.7	67.1 \pm 6.1	0.32
身長 (cm)	165.9 \pm 6.0	166.4 \pm 6.3	0.74
体重 (kg)	66.0 \pm 9.1	69.0 \pm 10.5	0.24
BMI	23.9 \pm 2.7	24.8 \pm 2.9	0.20
麻酔時間 (min)	223.7 \pm 43.8	234.8 \pm 37.4	0.30
手術時間 (min)	157.9 \pm 43.8	168.6 \pm 36.1	0.31
Propofol (mg)	1054.8 \pm 296.4	1284.6 \pm 407.4	0.02
Remifentanil (μ g)	2182.6 \pm 716.5	2808.4 \pm 889.5	0.004

Ketamine (mg)	0	137.4 ± 24.8	0.000
Fentanyl (µg)	265.0 ± 52.4	271.7 ± 46.8	0.61
Acetyl-P-amino (mg)	805.0 ± 165.0	846.0 ± 184.1	0.37
IVPCA(fent) (µg)	830.0 ± 115.0	866.7 ± 136.0	0.26

y.o: years old, BMI: Body mass index, IV-PCA: intra-venous patient controlled analgesia, fent: fentanyl

主要評価項目

NK細胞活性

両群におけるNK細胞活性の経時的推移を表2に示す。両群において24時間後のNK細胞活性は、0時間値と比べ有意に低値であったが、両群の各測定時間のNK細胞活性および経時的変化に有意な差を認めなかった。

表 2

	コントロール (PR) 群	ケタミン (PRK) 群	P 値
NK 活性_0	36.9 ± 15.6	36.1 ± 17.0	0.85
NK 活性_6h	38.3 ± 13.4	36.6 ± 16.4	0.68
NK 活性_24h	26.5 ± 12.2***	24.1 ± 12.7***	0.47

***vs0 時間

副次評価項目

サイトカイン

両群の各サイトカインの経時的変化を表3に示す。各時間におけるIL-10, 1 は、両群において、同様に検出感度以下の値であった。また、TNF についても、両群において有意差を認めなかった。しかし、IL-6 に関しては、両群において同様に経時的な増加を認めたが、ケタミン群は、コントロール群に比べ、有意に低値となった(24時間後)。

表 3

	コントロール (PR) 群	ケタミン (PRK) 群	P 値
TNF _0h	1.0 ± 0.5	1.0 ± 0.4	0.96
TNF _6h	1.0 ± 0.5	1.1 ± 0.5	0.68
TNF _24h	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.4	0.67
IL-6_0h	1.4 ± 0.7	1.3 ± 0.8	0.74
IL-6_6h	50.0 ± 22.4***	41.5 ± 22.9***	0.15
IL-6_24h	34.7 ± 14.6***	27.1 ± 13.5***	0.04
IL-10_0h	u.d	u.d	n.a
IL-10_6h	u.d	u.d	n.a
IL-10_24h	u.d	u.d	n.a
IL-1 _0h	u.d	u.d	n.a
IL-1 _6h	u.d	u.d	n.a
IL-1 _24h	u.d	u.d	n.a

***vs0 時間

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

1. In vitro and in vivo characterisation of the bifunctional MOP/DOP ligand UFP-505. Dietis N, **Niwa H**, Tose R, McDonald J, Ruggieri V, Filafarro M, Vitale G, Micheli L, Ghelardini C, Salvadori S, Calo G, Guerrini R, Rowbotham DJ, Lambert DG. Br J Pharmacol. 2018;175(14):2881-2896. 査読あり
2. Can tissue dielectric constant measurements assess circulating blood volume changes in patients undergoing haemodialysis? Toyooka KT, **Niwa H**, Hashiba E, Hirota K. Clin Physiol Funct Imaging. 2018;38:497-501. 査読あり
3. Ketamine suppresses the proliferation of rat C6 glioma cells. **Niwa H**, Furukawa KI, Seya K, Hirota K. Oncol Lett. 2017 Oct;14(4):4911-4917. 査読あり

〔学会発表〕(計5件)

- 1) 第44回日本集中治療医学学術集会 2017/3/9-11 札幌 **丹羽英智**
- 2) 日本集中治療医学会第1回東北支部学術集会 2017/7/1 青森 弘前 **丹羽英智**
- 3) 第37回日本臨床麻酔学会 2017/11/3-5 東京 **丹羽英智**
- 4) 日本麻酔科学会 北海道・東北支部第7回 学術集会 秋田 **丹羽英智**
- 5) 25th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research. 30/June-3/July. Amsterdam, **Hidetomo Niwa**

〔図書〕(計1件)

廣田和美編集 麻酔科医のための悪性腫瘍手術と周術期管理. 克誠堂出版株式会社
ISBN978-4-7719-0460-6

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：太田大地

ローマ字氏名：Daichi Ota

研究協力者氏名：川口純

ローマ字氏名：Jun Kawaguchi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。