

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08865

研究課題名(和文) 肺がん患者における術中麻酔薬による免疫抑制メカニズムの機序解明と予後への影響

研究課題名(英文) The impact of intraoperative anesthetics on immune suppression and prognosis in lung cancer patients.

研究代表者

川越 いづみ (KAWAGOE, IZUMI)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：10445520

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：肺がん患者の肺がん手術において、セボフルラン・デスフルラン・プロポフォールにおける免疫抑制の程度を明らかにする本研究の結果では、セボフルランとプロポフォールは異なる機序を介して免疫抑制をする可能性を明らかにした。プロポフォールではCD8を減少させ、セボフルランは抑制制T細胞を増加させた。3剤においてPD-1には変化がなかった。結果的にデスフルランが免疫抑制の可能性が低いことが示唆された。2021年にJournal of Thoracic Disease(IF: 2.895). 2021;13(9):5430-5438.

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺がん患者の肺がん手術において、デスフルランが免疫抑制の可能性が低いことが示唆された。更に、免疫抑制に関する他のパラメーターに関しても詳細な研究が必要であるが、将来的には肺がん患者の術中麻酔薬選択の指標の一つになりうる。

研究成果の概要(英文)：The results of this study, which reveal the degree of immunosuppression in sevoflurane, desflurane, and propofol in lung cancer surgery in patients with lung cancer, show that sevoflurane and propofol The results reveal that sevoflurane and propofol may be immunosuppressive via different mechanisms.

Propofol decreased CD8 and sevoflurane increased suppressive T cells; there was no change in PD-1 in the three agents. The results suggest that desflurane has a low immunosuppressive potential. The results suggest that desflurane is unlikely to be immunosuppressive. This work was awarded an outstanding abstract at the 67th Annual Meeting of the Japanese Society of Anesthesiologists (Kobe, WEB) in 2020. Published in Journal of Thoracic Disease (IF: 2.895) Propofol decreases CD8+ T cells and sevoflurane increases regulatory T cells after lung cancer resection: a randomized controlled trial. J Thorac Dis 2021;13(9):5430-5438.

研究分野：胸部麻酔

キーワード：免疫抑制 肺がん 肺がん手術 麻酔薬

1. 研究開始当初の背景

集中治療領域での免疫抑制 において過度な鎮静薬の使用が、ICUせん妄や肺炎などの院内感染症の発症率に関連していると報告がある。また古くより吸入麻酔薬が免疫抑制をきたすという論文は散見されているが、申請者が主に担当する肺がん患者の麻酔管理において、各麻酔薬の免疫抑制のインパクトはまだ不明であり、そのメカニズムを患者の末梢血より解明することで、患者の予後に貢献できる。

増加する肺がん患者 日本における肺がん手術患者は増加し続けている。原発性肺がんは38085例で2001年の約1.95倍、転移性肺腫瘍などの悪性腫瘍を合わせると406501件となっている。肺がんは喫煙者の高齢化とともに増えており、加えて、非喫煙者の腺がんも増加の一途をたどっており(26388件)、肺がんの手術件数は今後も増加が見込まれる。

肺がん手術患者は高齢化している 近年、肺がん手術を受ける患者の高齢化が進んでおり、その平均年齢は70歳近くとなり、約10%が80歳以上である(Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014 Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery)。加齢に伴い我々の免疫機能は低下するが、この加齢に伴う免疫機能低下が多くのがんの患者で認められ、ガン発症の原因と予後不良の原因の一つと考えられている(Pawelec, G. Biogerontology, 2017)。

麻酔薬は免疫抑制をひきおこす 吸入麻酔薬とオピオイドはプロポフォルより細胞性免疫を抑制するといわれており(Buckley A et al. Br J Anaesth. 2014)、乳がんの再発や消化器がんの生存率に関しても、吸入よりプロポフォルのほうが有利であるという結果が散見される(Enlund M et al. Upsala Journal of Medical Sciences, 2014)。しかしながら、肺がん患者において術中麻酔薬の選択による免疫抑制の程度の違いが、肺がんの再発・術後の細菌性肺炎発症・間質性肺炎の急性増悪の発生率などに影響するか否かに関する研究はない。

一方、麻酔薬は古くから免疫抑制作用が言われており、麻酔薬によって、その程度は異なる(Melamed, R. et al. Anesthesia & Analgesia, 2016)。

吸入麻酔薬とオピオイドはプロポフォルより細胞性免疫を抑制するといわれており(Buckley A et al. Br J Anaesth. 2014)、乳がんの再発や消化器がんの生存率に関しても、吸入よりプロポフォルのほうが有利であるという結果が散見される(Enlund M et al. Upsala Journal of Medical Sciences, 2014)。しかしながら、肺がん患者において術中麻酔薬の選択による免疫抑制の程度の違いが、肺がんの再発・術後の細菌性肺炎発症・間質性肺炎の急性増悪の発生率などに影響するか否かに関する研究はない。このため我々は、肺がん手術患者を対象に、周術期の免疫抑制の機序の解明と麻酔薬による違いを明らかにし、その免疫抑制のメカニズムの一端を紐解くことで、術後合併症の発生やがんの再発を予防し、予後改善に寄与したいと考えた。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的および学術的

独自性と創造性

肺癌患者における麻酔薬の影響を探索するため、患者末梢血の免疫機能を経時的に解析し、その免疫機能改善を目標とした本研究は、今後高齢化社会を迎え、がん患者数およびがん患者の手術が増加する日本においてその意義は大きい。本研究を軸に、麻酔下における肺癌患者の免疫抑制状態のメカニズムを解明することで、肺癌患者のみならず、他の悪

性腫瘍や敗血症などの重症感染症など、免疫抑制をきたす高齢者の他の急性期疾患へも応用できる可能性があり、その波及効果は大きい。

周術期における各種麻酔薬に伴う免疫機能変化を経時的に質的及び量的にアプローチする本研究は、新たな医療分野創出の可能性を提示するものでもある（図1）。

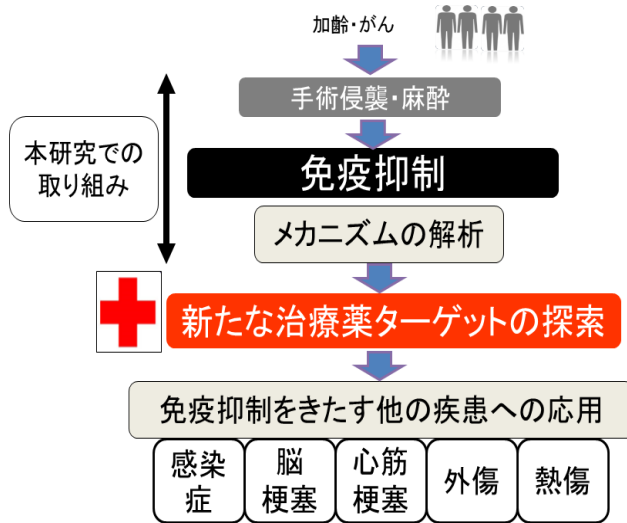


図1 本研究の意義

3. 研究の方法

肺癌患者における各麻酔薬の免疫抑制への影響

(1) 免疫応答細胞数の変化

インフォームドコンセントを得られた順天堂大学医学部附属病院における肺癌患者の末梢血を術前・術中・術後1,3,7日目に採取し、白血球分画を測定し、末梢血中の好中球・単球・リンパ球数および白血球における割合を算出する。また血漿中の炎症系および抗炎症系サイトカイン濃度（IL-6、TNF-、IL-1、IL-10）を測定する。これらのパラメーターを、周術期に使用した各麻酔薬（デスフルラン、セボフルラン、プロポフォル）で比較検討する。

(2) 免疫応答細胞の機能変

自然免疫能（単球/マクロファージ）患者末梢血よりより単離した末梢血単核球を、にラクテックビーズを添加し培養することで単球/マクロファージの貪食能を評価する（図2）。さらにリポポリサッカライド刺激下で24時間培養し炎症反応を誘導する。この刺激により、末梢血単核球増殖能単球から放出される炎症系サイトカイン（IL-6、IL-1b、TNF-）および抗炎症系サイトカイン（IL-10）がどの程度減少するのかを比較検討する。

獲得免疫能（T細胞）末梢血よりより単離した末梢血単核球を、フローサイトメーターにて

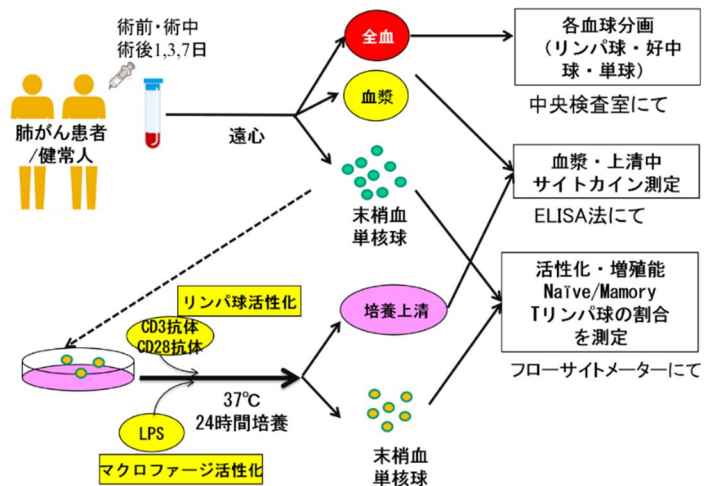


図2 本研究における免疫機能解析の流れ

て、CD4/CD8比、ナイーブ・メモリー細胞比を算出し、T細胞の疲弊状態を評価する。さらにリンパ球増殖因子（抗CD3/28抗体）刺激下で24時間培養し炎症反応を誘導する（図4）。末梢血単核球増殖能や活性化マーカー（CD69/25）の割合、CD8+末梢血単核球やNK細胞から放出されるインターフェロン- γ の産生能を術前に使用した各麻酔薬（デスフルラン、セボフルラン、プロポフォル）で比較検討した

4. 研究成果

Original Article

Propofol decreases CD8+ T cells and sevoflurane increases regulatory T cells after lung cancer resection: a randomized controlled trial

Ai Yamaguchi¹, Izumi Kawagoe^{1^}, Shigeaki Inoue², Tsukasa Kochiyama¹, Masataka Fukuda¹, Masafumi Saito², Masakazu Hayashida¹

J Thorac Dis 2021 | <https://dx.doi.org/10.21037/jtd-21-878>

方法) 単一大学病院において、前向きランダム化比較試験を実施した。対象となった患者のうち、2018年6月から2019年7月の間に肺がん切除術を受ける予定であった肺がん患者を対象とした。

患者を無作為に3群に分け、デスフルラン(D群)、セボフルラン(S群)、プロポフォル

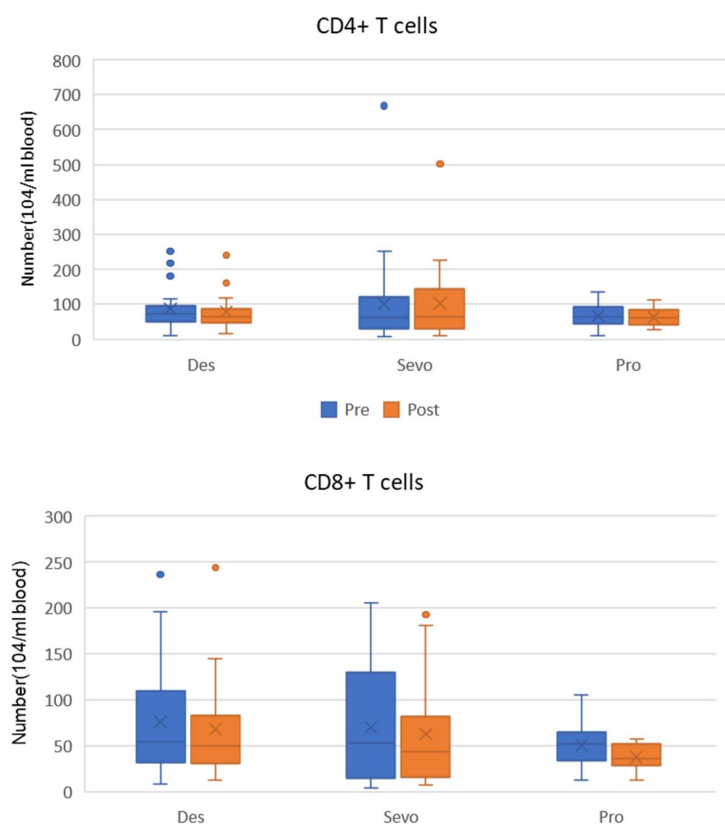


図3 CD4 + CD8+ の術前術後の変化

($P < 0.05$)。制御性T細胞の比率はS群では手術前に比べ、手術後に有意に増加した($P < 0.05$)。肺手術後のCD4+およびCD8+ T細胞上のPD-1には、3群間で差はなかった。

(P群)群に分けた。血液試料から末梢血単核球を分離した。CD4 + およびCD8+ T細胞、CD4+ およびCD8+ T細胞上のPD-1、および制御性T細胞は、フローサイトメトリーにより測定した。フローサイトメトリーで測定した。術前と術後の比較にはWilcoxon符号付き順位和検定を使用した。各麻酔の値を比較した。

結果) 82名の患者が登録され、64名のサンプル(D群20名、S群22名、およびP群の22人)の検体を除外して分析した。CD8+T細胞数は、D群、S群、P群のいずれにおいても、術後は術前より有意に減少していた。

CD8+T細胞数は、P群では手術前より手術後に有意に減少した

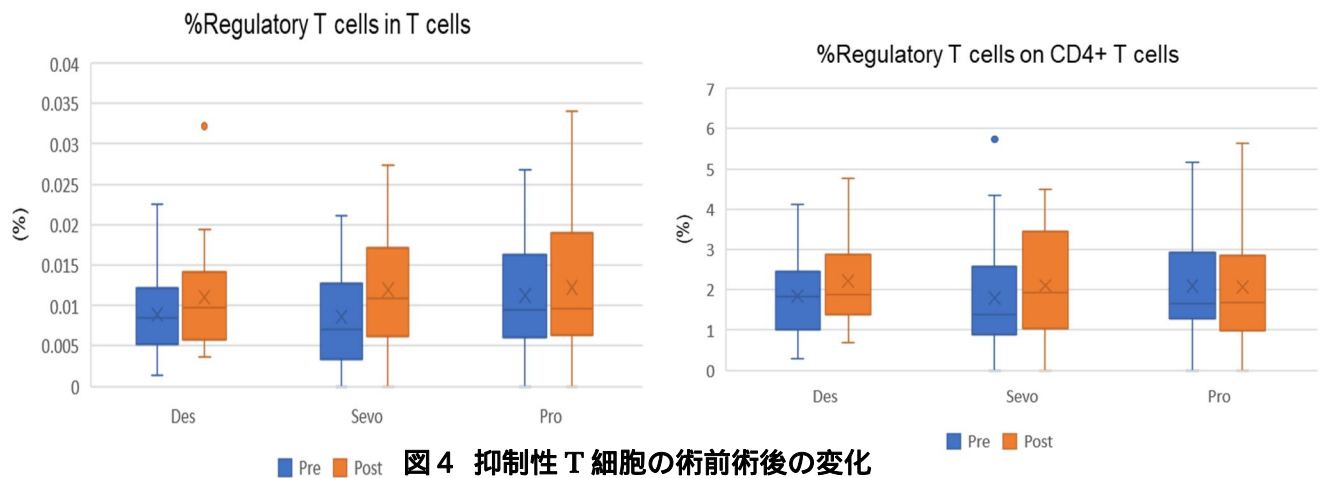


図4 抑制性 T 細胞の術前術後の変化

結論) プロポフォルではCD8を減少させ、セボフルランは抑制制T細胞を増加させた。3剤においてPD-1には変化がなかった。結果的にデスフルランが免疫抑制の可能性が低いことが示唆された。

セボフルランとプロポフォルは、肺がん手術後に異なるメカニズムで免疫抑制を引き起こす可能性がある。

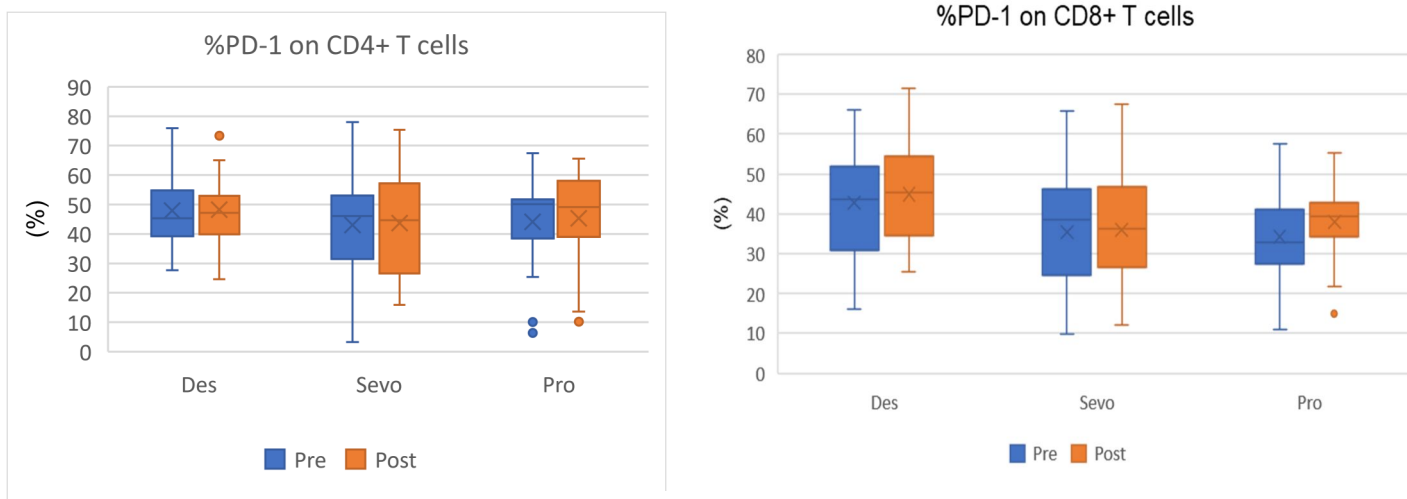


図5 CD4 + CD8 + の術前術後の変化

【総合的な成果と今後の展望】このように本研究において、吸入麻酔（セボフルラン）VS 静脈麻酔（デスフルラン）での免疫抑制の比較を行った。デスフルランの免疫抑制が低い可能性が示唆された。元来肺がんの手術に用いられる一側肺換気においては、酸素化の面で静脈麻酔が有利と言われていた。また、昨今吸入麻酔と環境（オゾン層への蓄積）の影響が問題になりつつあり肺がん手術においては静脈麻酔が一層使用されるようになる可能性がある。

次の研究では、静脈麻酔同士の比較（レミゾラム vs プロポフォル）での免疫抑制の可能性と肺がんの予後に及ぼす影響を調査解析している。

本研究との結果を踏まえて、肺がん患者の麻酔法の最善の選択をする上での免疫学的意義や予後を追求する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamaguchi Ai, Kawagoe Izumi, Inoue Shigeaki, Kochiyama Tsukasa, Fukuda Masataka, Saito Masafumi, Hayashida Masakazu	4. 巻 13
2. 論文標題 Propofol decreases CD8+ T cells and sevoflurane increases regulatory T cells after lung cancer resection: a randomized controlled trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 5430 ~ 5438
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/jtd-21-878	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山口愛 川越いづみ 井上茂亮 河内山宰 福田政孝 三宅幸子 稲田英一
2. 発表標題 肺癌手術において麻酔薬（デスフルラン、セボフルラン、プロポフォル）が術後の免疫抑制に及ぼす影響 -単施設前向き観察研究
3. 学会等名 第68回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上茂亮
2. 発表標題 加齢と免疫 -呼吸器麻酔を中心に-
3. 学会等名 第68回日本麻酔科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口愛 川越いづみ 井上茂亮 河内山宰 福田征孝 稲田英一
2. 発表標題 肺癌手術において麻酔薬が術後の免疫抑制に及ぼす影響 -単施設前向き観察研究-
3. 学会等名 第67回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	井上 茂亮 (Inoue Shigeaki) (30582209)	神戸大学・医学研究科・特命教授 (14501)	
研究分担者	河内山 宰 (Kochiyama Tsukasa) (30821722)	順天堂大学・医学部・助教 (32620)	
研究分担者	福田 征孝 (Fukuda Masataka) (80822296)	順天堂大学・医学部・助教 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------