

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	脳神経科学領域麻酔・疼痛制御医学教育研究分野 松本杏菜
(論文題目) Ketamine pharmacokinetics in recipients and donors of ABO blood type-compatible and -incompatible living kidney transplantation (ABO 血液型適合および不適合の生体腎移植術におけるレシピエントとドナーの ケタミンの薬物動態)	

(内容の要旨)

諸言：

臓器移植医療において全身麻酔の役割は移植術中のレシピエントおよびドナーの安全性の確保と移植片の機能保持である。腎移植術において血行動態を安定させることは移植腎機能を保護するために極めて重要である。ケタミンは交感神経を刺激する作用やオピオイドの急性耐性を予防する効果があり、腎血流の維持や術後の疼痛管理の利点を考えると腎移植術に有用であると考えられる。これまでに我々は、全静脈麻酔で使用するケタミンが肝機能や腎機能に大きな影響を与えないことを報告してきた。一方で、腎不全でケタミンの半減期が延長するという動物実験の報告があり、腎移植術と腎摘除術においてケタミンの排泄が遅れる可能性がある。しかし、ヒトの腎移植術や腎摘除術におけるケタミンの薬物動態を報告したものはない。今回、我々は腎移植術におけるドナーと ABO 血液型適合および不適合レシピエントそれぞれのケタミンの薬物動態を調べた。

対象と方法：

2011 年 6 月から 2016 年 12 月までの間に腎移植を受ける患者と腎移植ドナーを対象とし、研究の目的・趣旨を説明した上で書面での同意を得た。予定手術患者 24 例を対象とし、ABO 適合腎移植群（適合群：n=8 例）、ABO 不適合腎移植群（不適合群 n=8 例）およびドナー群（n=8 例）の 3 群に分けケタミンとノルケタミンの血中濃度を測定し、比較検討した。

手術室に入室後、心電図、パルスオキシメーター、BIS モニターを装着し、直接動脈ラインによる血圧測定を行った。

麻酔はプロポフォール、レミフェンタニル、ケタミン、ロクロニウムで行い、導入時にケタミン $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ を静注後に $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ で持続静注を行った。腎移植術では移植腎再灌流時に、腎摘除術では腎動脈を切断した時（複数ある場合はすべての腎動脈を切断した時）にケタミンの持続静注を中止した。プロポフォールとレミフェンタニル、ロクロニウムは担当麻酔科医が血圧、心拍数、BIS 値などのモニターを監視し適切な麻酔深度になるように調節した。ケタミン持続静注中止から 0 分、15 分、30 分、45 分、60 分、120 分、180 分、18 時間後（翌日）の 8 点で採血を行いケタミンとノルケタミンの血中濃度を測定した。採血は動脈ラインから行った。患者背景として、年齢、body mass index (BMI)、手術時間、麻酔時間、体重当たりのケタミンの使用量、術中輸液量、ケタミン持続静注中止時のケタミン血中濃度およびノルケタミン血中濃度を抽出した。術前、術後の腎機能評価として e-GFR 値、血清尿素窒素 (BUN) 値および血清クレアチニン (CRE) 値を抽出した。

結果：

患者背景では、適合群に比べてドナー群の年齢が有意に若く、手術時間が適合群および不適合群に比べてドナー群の方が有意に短かった。ケタミンの体重当たりの総投与量は3群間で優位さは認められなかった。ケタミンとノルケタミンの血中濃度は各測定点のいずれにおいても3群間で有意差は認められなかった。術前 eGFR 値はドナー群に比べて適合群および不適合群が有意に低かった。術後 eGFR 値は適合群および不適合群で改善し、ドナー群では低下したが臨床的には許容範囲内であった。BUN 値は適合群および不適合群において移植後に減少し、ドナー群では正常値の範囲内のままであった。CRE 値は BUN 値と同様の変化を示した。適合群および不適合群において拒絶反応は認められなかった。

考察：

従来、ヒトを対象とした研究でケタミンの血中濃度変化は、投与中止時点から30分後40%、60分後30%、120分後14%という報告がされている。一方、腎不全でケタミンの半減期が延長するという動物実験の報告があり、腎移植術と腎摘除術においてケタミンの排泄が遅れる可能性があった。今回の研究ではケタミン血中濃度の減少率は従来の研究より低かったがいずれの測定点においても500ng/ml以下であり、文献的に覚醒域の血中濃度であった。従って、覚醒遅延などの合併症は生じなかった。

諸言にも示した通り、臓器移植医療における全身麻酔管理の重要な点は移植術中の安全性の確保と移植片の機能保持である。ケタミンは心機能を低下させることなく、臓器血流の維持という点において有用であり、オピオイドの急性耐性を予防するという側面も持つ。一方で、ケタミンは覚醒遅延や精神障害など副作用を持つが、今回の研究ではいずれの群においても大きな有害事象はみられなかった。

今回の研究結果から、ケタミンは臓器移植医療とりわけ腎移植における全静脈麻酔の麻酔薬として有用で、安全に管理できることが示唆された。

また、現在の日本においては ABO 血液型不適合腎移植も多く行われており、ABO 適合腎移植と遜色ない成績を収めているが、ABO 適合の有無によるケタミンの薬物動態は不明であった。そこで、本研究ではレシピエントを ABO 適合の有無によって分けてケタミンの薬物動態の知見を加えることで、より良質で安全な麻酔管理のエビデンスを提供できたと考えられた。