

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	麻酔科学講座 川口純
<p>(論文題目)</p> <p>Immunomodulation by ketamine as an adjunct to total intravenous anesthesia in patients undergoing minimally invasive radical prostatectomy: A randomized pilot trial</p> <p>(低侵襲根治的前立腺全摘術を受ける患者への全静脈麻酔における補助剤としてのケタミンによる免疫修飾 無作為パイロット研究)</p>	
<p>手術侵襲に対するストレス反応の結果、生体では、ナチュラルキラー細胞障害活性 (natural killer cell cytotoxicity, NKCC) の機能低下、好中球-リンパ球比の上昇、炎症性サイトカインの増加といった免疫修飾が生じるが、これらは、癌切除を受けた患者にとっては、予後悪化を示唆するバイオマーカーとして認識されている。そして、麻酔薬が本来、手術侵襲へのストレス反応を軽減し、その結果、上述のような免疫修飾に影響を与えるものであることから、癌手術における麻酔薬の選択が、術後再発及び転移に影響を及ぼす可能性があるという仮説が提唱された。</p> <p>一方で、麻酔薬が直接、免疫細胞に影響を及ぼし、癌切除を受けた患者の予後に影響を与えるという仮説も提唱されている。代表的なオピオイドのモルヒネや鎮静薬プロポフォールは、NKCC に直接的に影響を与えることが報告されている。NMDA 受容体拮抗薬のケタミンは、抗炎症作用など、潜在的な非麻酔的利点があることから、我々は、癌手術の他、多くの手術において、同麻酔薬を他の麻酔薬と併用し、全静脈麻酔を行っている。しかしながら、同麻酔薬の免疫細胞への直接的な影響を明らかにしたデータはほとんどない。そこで、我々は、癌切除術を受ける患者において、ケタミンの免疫修飾作用を明らかにするためにランダム化試験を行った。</p> <p>対象は 18 歳以上のロボット支援下前立腺全摘術を受ける患者とし、ケタミン投</p>	

与群と非投与に無作為に分けた。急性期の内科的合併症を有する患者、一年以内に他癌への治療歴がある患者、認知機能障害がある患者、緊急手術症例は除外した。本研究では、ロボット支援の低侵襲手術のみを対象とすることで、手術侵襲によるストレス反応、そして、そのバラツキを最小限に抑えた。このようにすることで麻酔薬の免疫系への直接作用を調べることができると考えた。

麻酔導入、維持はプロポフォール、レミフェンタニルを使用し、循環動態や脳波波形を参考に麻酔深度を調整した。ケタミン投与群は麻酔導入時にケタミンを  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  を投与後、 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  で持続投与を行った。頭低位から水平位に復帰し、創閉鎖が始まった時点でケタミン持続投与を中止し、術後鎮痛目的にアセトアミノフェン  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  を点滴静脈投与、フェンタニル  $4 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  をボーラス投与したのち、経静脈的患者自己調節鎮痛として、 $0.25 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  の速度でフェンタニル持続投与を開始した。

麻酔導入前、導入 6 時間後、導入 24 時間後に血液を採取し、NKCC、好中球-リンパ球比、インターロイキン (Interleukin, IL)  $-1\beta$ 、 $-6$ 、 $-10$ 、 $\text{TNF-}\alpha$  値を測定した。患者データとして年齢、身長、体重、術前合併症の有無、全身麻酔薬投与量、術後創部痛、手術時間、麻酔時間を抽出した。各群の NKCC を主要評価項目とした。他、各種 IL、好中球-リンパ球比を副次評価項目とした。

期間内に 67 名から同意を取得し、最終的に各群 30 名、計 60 名に対し統計処理を行った。患者背景には、両群間に有意な差を認めなかった。しかしながら、プロポフォール、レミフェンタニルの投与量は、ケタミン投与群で有意に大きかった。血中 IL-6 値は、導入 24 時間後のケタミン投与群で有意に低かったが、NKCC をはじめとした、そのほかの免疫マーカーは、両群間で有意差を認めなかった。これらの結果から、ケタミンは、癌切除を受ける患者において、他の麻酔薬と併用し、補助的に使用した際、免疫細胞系に直接的な影響を与えないことがわかった。一方、IL6 に関しては、統計的な

有意差を得たが、その差は小さく、両群のサンプル数を大きくすることで結果が異なる可能性が考えられた。

ケタミンの免疫系への影響に関しては、これまでの先行研究では、ケタミンが抑制的に作用することが報告されており、今回の我々の結果とは矛盾する。これは、先行研究が、いずれもラットを用いた動物研究である一方、今回の我々の研究が臨床研究であることが原因と考えた。実際、今回の我々の研究結果は、これまでに行われたケタミンの NKCC への影響を調べた 2 つの臨床研究の結果とは一致する。

本研究における最大の問題点は、麻酔薬として両群で標準的に使用されたプロポフォール、レミフェンタニルの投与量に有意差が出てしまったことである。これら 2 剤は、研究計画では、両群で標準化されるはずだったが、実際は、担当麻酔科医師が、術中の体位変換で起こる血圧変動や脳波を参考に投与量を調整したことにより、標準化されなかった。このことが今回の研究結果に与える影響は不明である。

今回、ロボット支援下前立腺全摘術への全静脈麻酔において、補助的なケタミン投与は、免疫細胞に直接的に影響を与えないことが分かった。