

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	総合医療・健康科学領域 集中治療医学教育研究分野 氏名 堀 実怜
<p>(論文題目)</p> <p>Ketamine Does Not Change Natural Killer Cell Cytotoxicity in Patients Undergoing Cancer Surgery: Basic Experiment and Clinical Trial</p> <p>(ケタミンは癌切除手術を受ける患者のナチュラルキラー細胞傷害活性を変化させない：基礎研究と臨床研究)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【緒言】</p> <p>Natural killer (NK) 細胞は、自然免疫の主要要素であり、生体防御機構として最初に機能し、癌化、ウイルス感染細胞などを、樹状細胞の感作なしに、直接またはサイトカイン産生により傷害する。NK 細胞傷害活性（以下 NKCC）が高いことと、癌の死亡率が低いことには関連があることが報告されており、これは、NK 細胞が抗癌免疫として重要な役割を果たしていることを示唆する。しかし、NKCC は、手術侵襲（組織損傷に対する生体のストレス反応や炎症反応）により、術後数週間にわたり低下する。そして、その間に微少残存癌細胞の着床、増殖を許し、再発や転移の温床が確立され、術後患者の死亡につながる。一方、麻酔は、その鎮痛効果により手術ストレスを遮断することで抗癌免疫の抑制を軽減する可能性がある。<u>今回、我々は、抗炎症および鎮痛作用をもつケタミンが手術侵襲に対するストレス反応を軽減し、術後の免疫抑制を減らすという仮説を立てた。</u>そして、この仮説を検証するため無作為比較臨床試験を実施し、癌手術患者の NKCC を評価した。また、ヒト NK 細胞培養株を用いた基礎実験を行い、ケタミンが NKCC を直接的に抑制するかどうかを検討した。</p> <p>【方法】</p>	

・ 基礎研究（ケタミンの NKCC への直接作用の検討）

ヒト NK 細胞に感受性のあるヒト慢性骨髄性白血病細胞株（K562）と、ヒト白血病 NK 細胞株（KHYG1）を使用した。KHYG1 に 0、3、10 μ M のケタミンを 4、24、48 時間暴露したのち、K562 と共培養した（4 時間、混合比 KHYG1 : K562 = 20 : 1）。そして、KHYG1 により K562 が破壊され、放出される乳酸脱水素酵素 (LDH) を測定し NKCC を計算した。さらに、実験条件を混合比 10 : 1 に変え、ケタミン暴露時間 24 時間の条件でも NKCC を測定した。KHYG1 にプレドニゾロンを暴露し NKCC 低下のポジティブコントロールとして使用した。

・ 臨床研究（癌切除術におけるケタミンの NKCC への作用を検討）

本無作為比較試験は、弘前大学医学部附属病院で胸腔鏡補助下肺葉切除術を受けた患者（18 歳以上、American Society of Anesthesiologists Physical status 1-3）を対象に行われた。介入は、麻酔薬ケタミンの投与であり、ケタミン使用群とケタミン非使用群に無作為に割り当てた。緊急症例や急性期疾患を持つ者、認知症、12 か月以内の別の癌の治療歴がある者を除外した。全例に術前に胸部硬膜外カテーテルを留置し、プロポフォール、レミフェンタニル、ロクロニウムを組み合わせた全静脈麻酔と硬膜外鎮痛で麻酔管理を行い、ケタミン群では、ケタミンを併用した。主要評価項目は、NKCC の両群の差であり、麻酔開始前（ベースライン）と 24 時間後の NKCC を Cr-51 放出アッセイ（臨床検査機関 SRL に依頼）で測定した。副次評価項目は、Interleukin 6、好中球-リンパ球比（NLR）と血小板-リンパ球比（PLR）の両群の差とした。

すべての統計解析は IBM SPSS で行った。

【結果】

基礎研究では細胞混合比 20:1、10:1 の条件においても、ケタミンの濃度に関わらず、いずれの時点でも NKCC に変化は見られなかった。

臨床試験の結果は、2017 年 4 月から 2018 年 3 月に胸腔鏡補助下肺葉切除術を受けた

患者 49 人のうち 38 人のデータと、以前我々が行った研究の前立腺癌患者のデータ（60 人）を組み合わせて解析した。24 時間後の NKCC は、ベースラインと比較して、両群とも同じように有意に低下し、かつ、麻酔開始前と 24 時間後の NKCC を両群で比較しても有意差は認めなかった。NLR、PLR、IL-6 もいずれも両群で有意差を認めなかった。

【考察】

今回、我々は、ケタミンが NKCC を修飾するかどうかを基礎実験と臨床試験の両方で検証し、両実験系において NKCC を変化させないことを明らかにした。臨床研究における我々の当初の仮説は、手術による NKCC の低下が、外科的外傷に対する生体のストレス反応や炎症反応によって引き起こされることから、ケタミンの鎮痛作用、抗炎症作用が、手術による NKCC 低下を軽減するというものであったが、今回、得られた結果は、仮説を証明するものではなかった。しかしながら、今回の結果は、過去に行われた腹部手術と頭頸部手術の患者を対象とした無作為比較試験の結果と一致する。また、NKCC 低下の別の要因として、手術中に投与される薬剤が直接的に NKCC を抑制することが挙げられる。今回の基礎実験では、ストレス反応などの生体に起こる複雑な反応をすべて取り除いた条件で、ケタミンが NKCC に直接どのような影響を与えるのかを検討し、ケタミンが、NKCC を直接的に抑制しない（変化させない）ことを示した。これは、過去に行われた代表的な動物実験の結果とは異なる結果となったが、その理由としては、実験対象の違い（ヒトとラット）そして、実験系の違い（in vitro と動物実験）が考えられた。しかしながら、上述した動物実験の結果の中には、我々が行った臨床試験の結果と一致する結果も報告されている。

【結論】

ケタミンは、一般的には NKCC を抑制すると考えられてきたが、我々の基礎研究と臨床試験は、ケタミンは NKCC を変化させないことを証明した。しかしながら、今後、癌手術に対するケタミンの利点を証明するために、さらなる研究が必要である。