

課題番号 19

麻酔方法が肺癌術後の予後に与える影響ならびに その機序の解明

[1] 組織

代表者：塩野知志
(山形県立中央病院呼吸器外科)
対応者：岡田克典
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

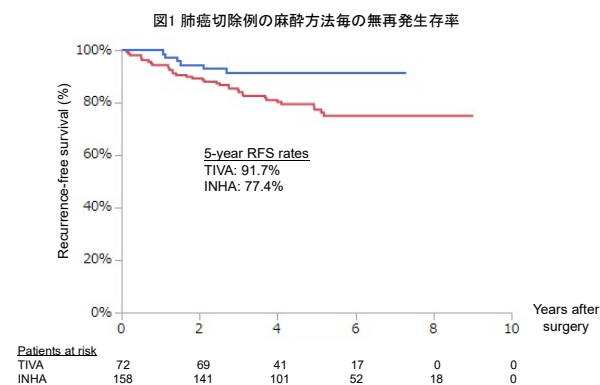
近年麻酔方法が癌術後予後に与える影響が注目されている。麻酔方法はプロポフォールによる完全静脈麻酔 (TIVA) と揮発性吸入麻酔 (INHA) に大別される。TIVA のメリットとして、術後嘔気嘔吐の抑制効果や分離肺換気時の低酸素性肺血管収縮 (HPV) を抑制しないことが挙げられる。デメリットとしては長時間麻酔時の覚醒不良がある。一方、INHA のメリットとして、デスフルランの覚醒の良さやセボフルランの COPD 症例に対する気管支拡張作用などが挙げられる。デメリットとして、分離肺換気時に HPV を抑制することなどがある。麻酔方法ごとの特性や患者背景などを考慮し、麻酔科医が適切な麻酔方法を選択している。

2016 年に悪性腫瘍に対する外科手術後の長期予後と麻酔方法についての大規模後方視的解析の結果が報告され、TIVA を受けた患者は INHA を受けた患者と比して予後良好であった。基礎研究においてもプロポフォールは腫瘍免疫を抑制しない一方で、揮発性吸入麻酔は腫瘍免疫を抑制することが報告されている。その後食道癌、胃癌、大腸癌、乳癌症例においても INHA と比較して TIVA は予後良好因子であるとの報告がなされた。

肺癌症例における報告では TIVA と INHA で予後に有意差はみられなかったとの報告がある。一方、最近、我々は病理病期 I 期を対象とした研究を行い、TIVA 群では INHA 群と比して無再発生存率 (RFS) が良好であることを明らかにした (図 1)。しかし、

この研究は単施設の少数例を用いたものであり、また RFS に差が見られる機序も明らかになっていない。

そこで、本研究では、他施設共同研究の枠組みを用いてより多くの症例で検討を試みるとともに、肺癌切除検体を用いて、麻酔薬が腫瘍免疫に与える影響を明らかにすることを目的とした。肺癌切除検体を用いた解析では、腫瘍間質に浸潤するリンパ球浸潤の程度を、リンパ球浸潤免疫/間質面積の割合で、0=<1%、1=1%、2=10%、3=20%、4=21~50%、5=>50%とスコア化して評価することとし、これを腫瘍免疫の指標の一つとして用いることを計画した。



多施設共同研究の準備のために東北呼吸器外科臨床グループに加盟する施設の中の 14 施設に麻酔法に関わるアンケート調査を行なった。この結果、全例で TIVA を用いている施設が 11 施設、全例で INHA を用いている施設が 1 施設、TIVA と INHA の両者を用いている施設がわずか 2 施設であった。予想よりも TIVA と INHA の両者を用いている施設が少なかったために、研究実施の可否について全施設の代表者による web 会議を複数回行うとともに、統計の専門家にも相談した。この結果、Propensity score matching による統計解析の共変量として施設を入れないことは妥当ではなく、一方で施設を入れてしまった場合には matching の後に残る症例数が極めて少なくなることから、現状ではこの研究を遂行することは困難との結論に至った。今後、他の施設の状況を追加調査するなどして研究遂行の可否について検討していく。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

一方、上記とは別に、東北大学病院における肺腺癌症例 142 例の切除検体を用いて、腫瘍間質に浸潤するリンパ球浸潤の程度と予後の関連を検索した。リンパ球浸潤の程度は、前述の如く、リンパ球浸潤免疫/間質面積の割合で、0=<1%、1=1%、2=10%、3=20%、4=21~50%、5=>50%とスコア化して評価した。この結果、間質におけるリンパ球浸潤と全生存率の間には有意な相関があることが明らかになった。最も予後が悪いグループは間質への細胞浸潤が少ないスコア 1 の群、次いで予後が悪いのはスコア 4 の群であり、リンパ球浸潤の程度が中等度のスコア 2 の群と 3 の群では比較的予後が良好であることが明らかになった。また、一部の検体では、間質に 3 次リンパ組織様構造が見られ、これらの構造を有する群と有しない群での予後の比較にも興味を持たれた。

(3-2) 波及効果と発展性など

麻酔法の違いが肺癌切除症例の予後に与える影響については研究期間内に検討することができなかったが、研究参加施設を増やすことで問題を解決できないかどうか追求していきたい。また、肺癌切除検体を用いた腫瘍間質リンパ球浸潤の程度と予後との関連の検討においては、非常に興味深い結果が得られた。この知見をもとに、腫瘍間質リンパ球浸潤や 3 次リンパ組織様構造が、肺癌切除例の予後予測因子になり得るかどうかについて検討を進めたい。

[4] 成果資料

なし